

Université de Sherbrooke

Le système GABAergique du syndrome du X fragile et de la neurofibromatose de type I

Par
Angéline Lacroix
Programme de physiologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de
l'obtention du grade de maître ès (M. Sc.) en physiologie

Sherbrooke, Québec, Canada
Juillet, 2020

Membres du jury d'évaluation
Sara Tremblay, Département de médecine cellulaire et moléculaire, Faculté de médecine,
Université d'Ottawa
Guillaume Léonard, Programme de physiologie et pharmacologie
Jean-François Lepage, Programme de physiologie et pharmacologie

@ Angéline Lacroix 2020

« La science ne peut pas résoudre le mystère ultime de la nature. Et c'est parce qu'en dernière analyse, nous sommes nous-mêmes une partie du mystère que nous tentons de résoudre »

- Max Planck

SOMMAIRE

Le système GABAergique du syndrome de l'X fragile et de la neurofibromatose de type I

Par

Angéline Lacroix

Programme de maîtrise en physiologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de maître ès science (M.Sc.) en physiologie. Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Le syndrome de l'X fragile (SXF) et la neurofibromatose de type 1 (NF-1) sont deux maladies monogéniques caractérisées par un risque fortement accru de trouble du spectre autistique (TSA). Or, ces deux modèles monogénétiques du TSA semblent différer quant à leurs mécanismes neuropathophysiologiques respectifs, particulièrement concernant les mécanismes neuronaux d'excitation et d'inhibition. En effet, les modèles animaux de la NF-1 ont démontré la présence d'une hyperinhibition neuronale post-synaptique, alors que les modèles animaux du SXF présentent une hypo-inhibition neuronale. Cette dissociation entre la similitude des phénotypes cliniques du SFX et de la NF-1, et l'hétérogénéité des profils neurophysiologiques de ces conditions offrent l'occasion unique d'élucider, de façon spécifique à chacune des maladies, les liens unissant les altérations neurophysiologiques des mécanismes neuronaux d'excitation et d'inhibition et leurs manifestations psychiatriques. Des études récentes ont mis en lumière les anomalies reliées aux principaux neurotransmetteurs excitateurs (glutamate) et inhibiteurs (GABA) du système nerveux central chez les modèles animaux du SXF et de la NF-1, et dans une moindre mesure, chez les patients atteints de ces maladies. Bien que ces données suggèrent une bonne correspondance entre les observations faites chez l'animal et l'humain chez le SXF, les données sont divergentes chez la NF-1 (eg. hyperinhibition chez le modèle animal NF-1 et hypoinhibition chez l'humain NF-1). Les altérations des mécanismes excitateurs et inhibiteurs chez les patients SXF et NF-1 demeurent largement méconnues ainsi que leur potentielle contribution dans les symptomatologies respectives. Dans une approche ciblée, nous avons utilisé la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) et la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) afin d'étudier la présence d'un déséquilibre entre les mécanismes neuronaux d'excitation et d'inhibition et d'établir des corrélats physiologiques avec les phénotypes qui les caractérisent la NF-1 et le SXF. Notre étude a démontré que les deux conditions présentent des altérations GABAergiques, notamment une diminution de la concentration de GABA mesurée avec la SRM, sans toutefois démontrer la présence d'altérations marquées du fonctionnement des récepteurs GABA_A et GABA_B. Également, des relations opposées ont été établies avec la concentration du GABA et le fonctionnement des récepteurs GABA_B entre le SXF et la NF-1, suggérant que l'activité des récepteurs GABAergiques s'exprime différemment chez ces conditions. Ces résultats montrent que le

SXF et la NF-1 sont tous deux caractérisés par des anomalies du système GABAergique et ils illustrent la distinction entre la concentration des neurotransmetteurs et les mécanismes fonctionnels qui les impliquent.

Mots clés : stimulation magnétique transcrânienne, spectroscopie par résonance magnétique, syndrome du X fragile, neurofibromatose de type I, GABA

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	III
1. INTRODUCTION.....	1
1.1. L’investigation de biomarqueurs.....	1
1.2. Portrait du SXF.....	1
1.2.1. Description du SXF.....	1
1.2.2. Le phénotype psychiatrique du SXF	2
1.2.3. Le phénotype cognitif et neurologique du SXF	2
1.2.4. Les particularités physiques du SXF.....	3
1.2.5. Les comorbidités associées au SXF.....	4
1.2.6. Les mécanismes génétiques et moléculaires impliqués dans le SXF	4
1.2.6.1. Le gène Fragile X mental retardation	4
1.2.6.2. La protéine Fragile X mental retardation protein	5
1.2.6.3. Le mode de transmission du SXF	7
1.2.7. Le diagnostic du SXF.....	7
1.3. Portrait de la NF-1	8
1.3.1. Description de la NF-1.....	8
1.3.2. Les manifestations cognitives et psychiatriques de la NF-1.....	8
1.3.3. Le phénotype physique de la NF-1	9
1.3.3.1. Les manifestations cutanées.....	9
1.3.3.2. Les manifestations neurologiques.....	10
1.3.3.3. Les autres manifestations physiques.....	11
1.3.4. Le diagnostic de la NF-1.....	11
1.3.5. L’évolution de la maladie	12
1.3.6. Les mécanismes génétiques et moléculaires sous-jacents à la NF-1	12
1.3.7. Le mode de transmission de la NF-1.....	13
1.4. Dynamiques neurophysiologiques du SXF et de la NF-1	13

1.4.1. Le système GABAergique et le système glutamatergique chez le SXF	16
1.4.2. Le système GABAergique et le système glutamatergique chez la NF-1	18
1.5. Hypothèses / problématique.....	20
1.5.1. Objectif principal.....	20
1.5.2. Hypothèses / objectifs spécifiques.....	20
1.5.2.1. Objectif spécifique I / hypothèse I.....	20
1.5.2.2. Objectif spécifique II/ hypothèse II	21
1.5.2.3. Objectif spécifique III / hypothèse III.....	21
1.6. Matériel : description des outils utilisés pour répondre aux objectifs	22
1.6.1. La stimulation magnétique transcrânienne	22
1.6.1.1. Les paramètres de la SMT	23
1.6.2. La spectroscopie par résonance magnétique	30
1.6.3. Description des questionnaires neuropsychologiques	32
2. MÉTHODE.....	34
2.1. Recrutement et échantillon	34
2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion	35
2.3. Déroulement de l'étude.....	35
2.4. Description détaillée du protocole SMT	35
2.5. Description détaillée du protocole SRM	37
2.6. Analyses des données recueillies	38
2.6.1. Traitement des données des questionnaires neuropsychologiques	38
2.6.2. Traitement des données SMT	38
2.6.3. Traitement des données SRM	39
2.6.4. Analyses statistiques.....	41
2.6.4.1. Analyses statistiques en lien avec l'objectif spécifique I	41
2.6.4.2. Analyses statistiques en lien avec l'objectif spécifique II.....	41

2.6.4.3. <i>Analyses statistiques en lien avec l'objectif spécifique III</i>	41
3. RÉSULTATS	42
3.1. Description de l'échantillon	42
3.2. Résultat en lien avec l'objectif spécifique I.....	43
3.3. Résultats de la SMT	51
3.4. Résultats de la SRM.....	54
3.5. Résultats en lien avec l'objectif spécifique II	55
3.6. Résultats en lien avec l'objectif spécifique III.....	57
4. DISCUSSION	59
4.1. Objectif spécifique I : Établir et comparer les profils neuropsychologiques du SXF et de la NF-1	59
4.2. Objectif spécifique II: Mesurer le fonctionnement des mécanismes glutamatergiques et GABAergiques et la concentration du neurotransmetteur GABA afin de comparer ces mesures entre les groupes et de caractériser leurs liens.	
61	
4.2.1. <i>Mesurer le fonctionnement des mécanismes glutamatergiques et GABAergiques</i>	61
4.2.2. <i>Mesurer la concentration du neurotransmetteur GABA</i>	64
4.2.3. <i>Correspondance entre les mesures SMT et SRM</i>	64
4.3. Objectif spécifique III: Établir des liens entre la neurophysiologie du SXF et NF-1 et les symptômes du TSA présents dans ces conditions	66
4.4. Forces et limites de l'étude	67
4.4.1. <i>Forces de l'étude</i>	67
4.4.2. <i>Limites de l'étude</i>	68

4.5.	Perspectives de l'étude.....	69
4.6.	Conclusion	69
5.	LISTE DE RÉFÉRENCES	71
6.	ANNEXE 1.....	87

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Représentation du cycle glutamine-glutamate-GABA.....	30
Figure 2. Représentation de la position de la bobine sur la tête de l'individu.....	37
Figure 3. Démonstration de l'amplitude d'un PÉM en réponse à une impulsion SMT sur M1 enregistrée sur le premier muscle interosseux dorsal de la main détendue d'un sujet sain.....	39
Figure 4. Démonstration de la mesure CSP.....	40
Figure 5. Démonstration de la mesure SICI.....	42
Figure 6. Démonstration de la mesure LICI.....	43
Figure 7. Démonstration de la mesure ICF.....	44
Figure 8. Électrodes installées sur la main droite au premier interosseux dorsal.....	51
Figure 9. Lunettes de neuronavigation avec marqueurs détectables.....	51
Figure 10. Exemple des valeurs obtenues à la suite du traitement des données SRM dans Gannet.....	54
Figure 11. Exemple des valeurs obtenues à la suite du traitement des données SRM dans Gannet.....	54
Figure 12. Corrélations opposées entre les valeurs des concentrations de GABA (ppm) et les valeurs de LICI à 220 ms chez les individus du groupe NF-1 et XF.....	70
Figure 13. Corrélations entre les valeurs des concentrations de GABA (ppm) et les valeurs de LICI 220 ms chez les individus du groupe contrôle.....	70
Figure 14. Corrélations inverse entre les scores SCQ (points) et les valeurs de LICI 220 ms chez les individus des groupes XF et NF-1.....	71
Figure 15. Corrélations entre les scores globaux WEISS (points) et la durée de la CSP (ms) chez les individus des groupes NF-1 et contrôle.....	42

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Paramètres SMT et les mécanismes mesurés.....	38
Tableau 2. Caractéristiques de l'échantillon.....	57
Tableau 3. Résultats descriptifs du questionnaire BRIEF.....	58
Tableau 4. Résultats descriptifs du questionnaire ABC-C.....	59
Tableau 5. Résultats descriptifs du questionnaire SCQ.....	60
Tableau 6. Résultats descriptifs du questionnaire WEISS.....	62
Tableau 7. Résultats descriptifs du questionnaire ABAS-II.....	63
Tableau 8. Principaux résultats aux questionnaires neuropsychologiques.....	64
Tableau 9. Résultats SMT.....	65
Tableau 10. Résultats I/O <i>curve</i> aux différentes intensités.....	65

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1. LICI à 100 ms entre les groupes NF-1 et contrôle.....	67
Graphique 2. LICI à 220 ms entre les groupes XF et NF-1.....	67
Graphique 3. Les concentrations de GABA (ppm) normalisées sur la composition des voxels entre les groupes.....	69

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

AB	Abus
ABAS-II	Le Système d'évaluation du comportement adaptatif
ABC-C	<i>Aberrant Behavior Checklist-Community</i>
AGG	Trinucléotides adénine-guanine-guanine
AMPA	<i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor</i>
ANOVA	Analyse de variance
AN	Anxiété
ARNm	Acide ribonucléique messenger
BRIEF	<i>Behavior Rating Inventory of Executive Function</i>
GAC	<i>General Adaptive Composite</i>
CCI	Coefficient de corrélation intra-classe
CGG	Trinucléotides cytosine-guanine-guanine
CHUS	Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke
CPG	Trinucléotides cytosine-phosphate-guanine
CM	Champ magnétique
CON	Composante conceptuelle
CS	Stimulus de conditionnement
CSP	Période de silence cortical
CV	Coefficient de variation
DI	Déficiência intellectuelle
DÉ	Dépression
DSM-IV	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – 5
EAAT	<i>Excitatory amino acid transporter</i>
EGFE	Échelle globale des fonctions exécutives
EMG	Électromyographie
ERK	<i>Extracellular single-regulated kinase</i>
F	Femmes
FMRP	<i>Fragile X mental retardation protein</i>
FMR1	<i>Fragile X mental retardation 1</i>
GABA	Acide gamma aminobutyrique
GABA _A	Récepteurs ionotropes GABA _A
GABA _B	Récepteurs métabotropes GABA _B
GABAT	GABA-transaminase
GAC	<i>General Adaptive Composite</i>
GAD	Glutamate décarboxylase
GAT	<i>Sodium- and chloride-dependent GABA transporter</i>
GDH	Glutamate déshydrogénase
GIRK	Canaux à courant potassique rectifiant activés par les protéines G ; <i>G-protein activated Inwardly Rectifying K⁺ current</i>
GS	Glutamine synthase
H	Hommes
HS	Habiletés sociales
HYP	Hyperactivité
HYPE	

ICF	Facilitation intracorticale
INA	Inattention
IRI	Irritabilité
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISI	Intervalle inter-stimulus
KA	Récepteurs kaïnate
KO	<i>Knock-out</i>
LANG	Langage inapproprié
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LÉTH	Léthargie/retrait social
LICI	Inhibition intracorticale à long intervalle
MAPK	Manies
MA	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
mGluR	Récepteurs glutamaergiques metabotropiques de type
M1	Cortex moteur primaire
NF-1	Neurofibromatose de type I
PÉ	Personnalité
PÉM	Potentiel évoqué moteur
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PPSI	Potentiel post-synaptique inhibiteur
PRA	Composante pratique
PS	Psychose
QA	Le quotient intellectuel
QI	Le quotient autistique
rMT	Seul moteur de repos
RNPm	Messagers ribonucléoprotéines
rNMDA	Récepteurs ionotropes N-méthyl-D-aspartate
RAS	<i>Rat Sarcoma protein (Ras)-bound intracellular signaling pathway</i>
SCQ	<i>Social Communication Questionnaire</i>
SG	Score global
SICI	Inhibition intracorticale à court intervalle
SMT	Stimulation magnétique transcrânienne
SNC	Système nerveux central
SOC	Composante sociale
SRM	Spectroscopie par résonance magnétique
SSADH	Semialdéhyde déshydrogénase succinique (SSADH)
ST	Score totaux
STÉR	Comportements stéréotypés
SXF	Syndrome de l'X fragile
TAL	Troubles alimentaires
TAP	Troubles d'apprentissage
TC	Troubles de conduite
TD	Troubles du développement
TDA/H	Trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité
TÉ	Troubles d'élimination
TEP	Tomographie par émission de positron

TO	Troubles d'opposition
TS	Stimulus test
TS	Troubles du sommeil
TSA	Troubles du spectre autistique
WEISS	<i>Weiss symptom record</i>

1. INTRODUCTION

1.1. L'investigation de biomarqueurs

La vaste majorité des conditions psychiatriques et neurologiques sont diagnostiquées par l'unique présence d'une série de critères basés sur le phénotype clinique. La recherche montre cependant que plusieurs de ces entités cliniques n'ont pas d'assises biologiques claires, si bien que des conditions hétérogènes sur le plan physiologique sont regroupées sous une même étiquette diagnostique. Ceci mine probablement la découverte de biomarqueurs pour ces conditions, l'avancement des connaissances et la découverte d'interventions basées sur les mécanismes biologiques. D'ailleurs, plusieurs études ont montré la présence de profils neurophysiologiques aberrants, mais totalement opposés chez des individus pourtant porteurs d'un même diagnostic psychiatrique, comme dans celui du trouble du spectre autistique (TSA) (Bougeron, 2015; Antoine *et al.*, 2019).

Pour faciliter la découverte de biomarqueurs dans certaines conditions psychiatriques comme le TSA, une approche de recherche prometteuse consiste à étudier des sous-groupes homogènes, définis en fonction de bases génétiques connues (Insel & Cuthbert, 2015). Cette approche permet ainsi de mieux comprendre et d'isoler les impacts respectifs des facteurs génétiques sur la symptomatologie à l'étude. Dans cette optique, le syndrome de l'X fragile (SXF) et la neurofibromatose de type I (NF-1) sont deux modèles monogénétiques homogènes du TSA qui nous permettent de mieux comprendre la relation entre la génétique, la neurophysiologie et les manifestations cliniques.

1.2. Portrait du SXF

1.2.1. Description du SXF

Décrit cliniquement pour la première fois par Martin et Bell, en 1943, le syndrome du SXF est une maladie orpheline qui affecte 1 homme sur 4 000 et 1 femme sur 8 000 (Willemsen *et al.*, 1999 ; Crawford *et al.*, 2001). Cette maladie tire son nom du fait que la mutation génétique impliquée se situe sur le chromosome X et que le site atteint semble fragilisé lors de la représentation visuelle des chromosomes par caryotype, tel que noté par Lubs en 1969 (« History and Prevalence of Fragile X Syndrome », 1991).

1.2.2. Le phénotype psychiatrique du SXF

Le SXF s'avère être la première cause monogénétique du TSA (Mazzocco & Ross, 2017). En fait, 30-60% des individus ayant le SXF rencontrent les critères formels du diagnostic TSA, mais près de 90% d'entre eux présentent de forts traits autistiques (Hernandez *et al.*, 2009 ; Richards *et al.*, 2015). Le SXF est également la première cause héréditaire de déficience intellectuelle (DI) (Mazzocco & Ross, 2017). Plus précisément, 85% des hommes et 30% des femmes SXF ont une DI, soit un quotient intellectuel (QI) inférieur à 70 jumelé à des difficultés au niveau du comportement adaptatif (Chonchaiya *et al.*, 2009). Les hommes SXF ont généralement une déficience sévère, avec un QI moyen se situant entre 40 et 50 (Dahlhaus, 2018). Par ailleurs, les femmes SXF ont des atteintes cognitives moins importantes, alors que seulement 23% d'entre elles ont une DI modéré ou sévère. Cependant, même en l'absence de DI, celles-ci présentent généralement des difficultés émotionnelles et d'apprentissage (Chonchaiya *et al.*, 2009 ; Hagerman & Hagerman, 2002 ; Plasschaert *et al.*, 2015 ; Kolehmainen & Karant, 1994 ; Hagerman, 2011).

1.2.3. Le phénotype cognitif et neurologique du SXF

Le SXF est associé à une série de problèmes cognitifs, émotionnels et d'apprentissage qui s'échelonnent le long d'un continuum de sévérité (Chitayat & Wyatt, 2008). La variabilité interindividuelle des manifestations est grande, tout particulièrement entre les hommes et les femmes atteints (Rinehart *et al.*, 2010). Les femmes SXF, généralement moins atteintes, bénéficient de deux chromosomes sexuels XX (46, XX), permettant de compenser en partie les altérations génétiques présentes sur le chromosome X affecté. En contrepartie, les hommes, possédant des chromosomes sexuels X et Y (46, XY), ne peuvent atténuer les conséquences causées par la mutation présente sur leur unique chromosome X.

Les premières manifestations du syndrome apparaissent en bas âge, lorsqu'un retard de développement dans l'aspect langagier et/ou un retard moteur est constaté chez l'enfant (Firth & Hurst, 2005). Les troubles associés au langage se caractérisent par des difficultés de prononciation, de l'écholalie, des interjections, des répétitions de sons ou de mots, un rythme précipité de la prise de parole et une difficulté plus marquée dans l'expression du

langage que dans la compréhension. Ces difficultés tendent à perdurer et à s'amplifier avec la maturation de l'individu atteint du SXF (Firth & Hurst, 2005).

Plus tard dans leur développement, les hommes SXF montrent généralement une symptomatologie apparentée au TSA. Ils présenteront notamment des difficultés dans les interactions sociales manifestées sous forme de gêne, d'anxiété sociale, d'aversion du regard et d'agressivité. Au plan moteur, ils peuvent démontrer des manifestations telles que du maniérisme, de l'hyperexcitation motrice, des sautilllements et des balancements du corps. La présence d'atypies sensorielles (ex. hypersensibilité au bruit) et de rigidité cognitive (résistance aux changements, fixation sur un sujet ou sur une activité particulière) est également commune (Hagerman *et al.*, 1991 ; R. J. Hagerman *et al.*, 1996 ; Maes *et al.*, 2000).

D'autres manifestations comportementales peuvent survenir après la puberté, comme la logorrhée (diarrhée verbale), l'hyperactivité, les colères violentes, les attaques de panique, l'agressivité, les troubles anxieux et les troubles d'attention (Merenstein *et al.*, 1996). Généralement, avec un soutien social adéquat, les adultes SXF parviennent à développer des habiletés de la vie quotidienne relativement bonnes compte tenu de leur niveau de fonctionnement intellectuel, de communication et de socialisation. Il est cependant très rare que les hommes atteints parviennent à être pleinement autonomes (Firth & Hurst, 2005). Chez les femmes SXF, les principales difficultés rencontrées seront des difficultés d'apprentissage et des difficultés émotionnelles (Rinehart *et al.*, 2010). Malgré le fait que la symptomatologie diffère largement entre les hommes et les femmes SXF, le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H), les troubles obsessionnels compulsifs et l'anxiété sont des troubles concomitants que l'on retrouve autant chez les hommes que chez les femmes (Chonchaiya *et al.*, 2009).

1.2.4. Les particularités physiques du SXF

La variabilité dans le phénotype du SXF étant très grande, le diagnostic SXF ne repose sur aucun critère physique, car ceux-ci peuvent être subtils et même absents en présence du syndrome (Hagerman, 2011). Toutefois, les individus SXF possèdent certaines caractéristiques morphologiques distinctes telles qu'un front large, un visage allongé, de

larges oreilles, une hyperlaxité ligamentaire, du macroorchidisme (hypertrophie testiculaire), une voûte de palais arquée et des pieds plats (Merenstein *et al.*, 1996 ; Firth & Hurst, 2005). Ces particularités physiques deviennent plus apparentes à la puberté et sont beaucoup plus marquées chez les hommes que chez les femmes SXF (De Vries *et al.*, 1997).

1.2.5. Les comorbidités associées au SXF

Plusieurs problèmes médicaux sont associés avec le SXF. On retrouve parmi eux le strabisme, la presbytie, les otites récurrentes, certains troubles gastro-intestinaux et le prolapsus mitral pouvant éventuellement mener à des complications cardiaques (Berry-Kravis *et al.*, 1992 ; Kidd *et al.*, 2014). L'épilepsie est également une comorbidité présente chez 10% à 40% des individus avec le SXF (Chonchaiya *et al.*, 2009).

1.2.6. Les mécanismes génétiques et moléculaires impliqués dans le SXF

1.2.6.1. Le gène Fragile X mental retardation

La symptomatologie du SXF est attribuable à des mutations dynamiques instables du gène *Fragile X mental retardation* (FMR1), situé sur le locus q27.3, à l'extrémité télomérique du bras long du chromosome X (Verkerk *et al.* 1991 ; Yu *et al.*, 1991 ; Vincent *et al.*, Bell *et al.*, 1991). Dans la région 5' transcrite non codante du promoteur du gène FMR1, on retrouve des répétitions de trinuécléotides cytosine-guanine-guanine (CGG). Ce nombre de répétitions de CGG est un facteur déterminant pour la transcription du gène FMR1 et l'expression de la protéine *Fragile X mental retardation protein* (FMRP). Plus précisément, le nombre de répétitions détermine si l'allèle est normal (entre 6 et 44 répétitions de CGG), prémuté (entre 55 et 200 répétitions de CGG) ou atteint d'une mutation complète (plus de 200 répétitions de CGG) (Bardoni *et al.*, 2006 ; Mandel & Biancalana, 2004 ; Saldarriaga *et al.*, 2014).

Lors d'une prémutation du gène FMR1, le niveau d'acides ribonucléiques messagers (ARNm) est élevé, ce qui provoque la séquestration de protéines telles que la FMRP et diminue conséquemment sa production (Saldarriaga *et al.*, 2014 ; Santoro *et al.*, 2012). Bien que nous n'abordions pas explicitement le phénotype associé à la prémutation du gène

FMR1, il est important de mentionner que cette prémutation n'engendre pas le SXF (Hagerman, 2011). Cette anomalie génétique est toutefois associée à diverses conditions médicales telles que le syndrome d'insuffisance ovarienne précoce, le syndrome de tremblement/ataxie, le trouble déficitaire de l'attention et certains troubles d'ordre cognitif (Rajaratnam *et al.*, 2017).

Dans le cas d'une mutation complète du gène FMR1, les répétitions de CCG s'accompagnent d'hyperméthylations des îlots de trinuécléotides cytosine-phosphate-guanine (CpG) en amont du gène FMR1 (Toft *et al.*, 2016 ; Bardoni *et al.*, 2006 ; Mandel & Biancalana, 2004 ; Hagerman & Hagerman, 2013), ces phénomènes provoquent la perte de la fonction du gène et conséquemment, l'absence de l'expression de la FMRP (Colak *et al.*, 2014 ; Hagerman & Hagerman, 2013 ; Ifrim *et al.*, 2015 ; Berman *et al.*, 2014 ; Toft *et al.*, 2016).

1.2.6.2. La protéine Fragile X mental retardation protein

La FMRP est une protéine jouant un rôle important dans la plasticité et la maturation synaptique (Tassone & Hagerman, 2012; Saldarriaga *et al.*, 2014). Cette dernière possède certaines particularités métaboliques telles que la capacité de se lier aux ARNm du gène FMR1 et ainsi de circuler du noyau cellulaire vers le cytoplasme (Bardoni & *al.*, 2000). De par sa liaison aux ARNm, il est suggéré que cette protéine joue un rôle de la transcription à la traduction. En effet, certaines études montrent que la FMRP s'associe aux ARNm dans les polyribosomes actifs (Corbin *et al.*, 1997) où les messagers ribonucléoprotéines (RNPm) sont formés et transportés au cytoplasme où ils seront traduits (Khandjian *et al.*, 2004). Durant la transcription, la FMRP permet également de reconnaître les structures de séquences à définir (Darnell *et al.*, 2001 ; 2011 ; Ascano *et al.*, 2012). La FMRP est particulièrement abondante au niveau du cerveau et des testicules (Khandjian *et al.*, 1995 ; Bardoni *et al.*, 2006). Au niveau cérébral, la fonction principale de la FMRP est d'agir en tant que régulateur négatif de la traduction des ARNm lors de la synthèse protéique (Garber *et al.*, 2015). Cette régulation négative protéique est nécessaire à l'équilibre de certains systèmes neuronaux, impliquant les récepteurs glutamatergiques (mGluRs 1 à 5).

En conditions optimales, la FMRP est dépendante du système glutamatergique. En fait, en présence de glutamate, les récepteurs glutamatergiques de type mGluR sont activés et une cascade métabolique impliquant, entre autres, les voies de signalisation ERK (extracellular single-regulated kinase) et PI3K (phosphoinositide 3-kinase) est amorcée; ces voies permettent la traduction de protéines synaptiques essentielles à la synaptogénèse et la formation de dendrites. C'est lors de ce processus que la FMRP est traduite, se lie aux ARNm et exerce son rôle de répresseur durant la synthèse de ces protéines (Banerjee *et al.*, 2018 ; Richter *et al.*, 2015). Bien que les mécanismes sous-jacents demeurent à clarifier, plusieurs études rapportent une série d'anomalies neuronales conduisant à une diminution de l'inhibition médiée par les récepteurs GABAergiques chez le SXF (Gatto *et al.*, 2015 ; El Idrissi *et al.*, 2005 ; D'Hulst *et al.*, 2015). Cette diminution de l'activité GABAergique peut conduire à une libération accrue du glutamate. Conséquemment, une réponse exagérée des récepteurs mGluR peut survenir, entraînant une hyperphosphorylation des voies ERK et PI3K, ce qui produirait par le fait même une hyperactivation de la traduction des protéines synaptiques (Bear *et al.*, 2004 ; Kim & Cho, 2014 ; Lepage *et al.*, 2019 ; Santoro *et al.*, 2012).

Au niveau structurel, la synthèse anormale de protéines neuronales engendrée par l'absence de FMRP conduit à des malformations morphologiques au niveau des dendrites et des synapses des neurones. En effet, il a été démontré, tant dans des autopsies réalisées sur les cerveaux d'individus atteints du SXF et que chez le modèle animal, la souris *knocked out* (KO) *fmr1*, que l'absence de FMRP est associée à des anomalies morphologiques au niveau post-synaptique, soit un superflu d'arborescences dendritiques, causant ainsi des altérations fonctionnelles de la plasticité synaptique (Comery *et al.* 1997 ; Irwin *et al.*, 2001 ; Galvez & Greenough, 2005). Ainsi, l'absence des fonctions répressives de la FMRP sur la synthèse des protéines neuronales serait directement associée aux troubles cognitifs rencontrés chez les personnes atteintes du SXF. Cette hypothèse est d'ailleurs soutenue par le fait que la concentration de FMRP est directement liée au degré de fonctionnement cognitif des personnes atteintes du SXF (Lessard *et al.*, 2012 ; Khandjian, 2004 ; Kaufmann & Moser, 2000).

1.2.6.3. Le mode de transmission du SXF

Le SXF est une condition génétique héréditaire. Puisque le nombre de répétitions de CGG augmente lors de la transmission génétique, les risques de transmettre la prémutation ou la mutation complète s'exacerbent de génération en génération (Chonchaiya *et al.*, 2009; Saldarriaga *et al.*, 2014). Comme les descendants masculins du père porteur hériteront invariablement du chromosome Y, il ne peut transmettre le gène qu'à sa descendance féminine. Quant à la mère porteuse, elle peut transmettre la prémutation ou la mutation complète à ses descendants, sans égard au sexe, qui héritent de son chromosome X atteint dans 50% des cas (Nolin *et al.*, 2011). Deux facteurs sont en cause concernant le fait que les mères porteuses de la prémutation ont de forts risques de transmettre la mutation complète à leur progéniture : 1) l'instabilité du gène engendré par les longues séquences de CGG ; et 2) le manque d'interruptions de répétitions de tri nucléotides adénine-guanine-guanine (AGG). D'abord, plus le nombre de répétitions de CGG est élevé, plus l'instabilité du gène FMR1 augmente et plus les risques d'apparition de la mutation complète lors de la transmission s'accroissent (Lokanga *et al.*, 2014). Ensuite, les répétitions d'AGG ont comme principal effet d'interrompre les séquences de CGG, assurant ainsi une certaine stabilité dans la transcription du gène FMR1 (Volle & Delaney, 2013). Dans les allèles prémutés et mutés, ces interruptions sont moins fréquentes, contribuant à l'instabilité du gène FMR1 lors de la transcription des ARNm et à l'expansion des séquences CGG vers le statut de mutation complète.

1.2.7. Le diagnostic du SXF

Puisqu'il n'existe pas de symptômes pathognomoniques ni de caractéristiques physiques invariables, le diagnostic du SXF est souvent tardif. C'est généralement autour de l'âge de trois ans qu'un diagnostic de SXF sera émis pour les jeunes garçons, l'enfant présentant fréquemment des retards moteurs et langagiers importants, un regard fuyant et de l'irritabilité (Bagni *et al.*, 2013). Le diagnostic s'effectuera par un dépistage génétique ADN FMR1 (Hagerman, 2011). Chez les jeunes filles, les symptômes étant souvent subtils, le dépistage génétique est également nécessaire afin de poser le diagnostic de SXF (Hagerman, 2011). L'apparition de certaines conditions médicales chez les filles SXF, telles que l'insuffisance ovarienne précoce, la ménopause précoce et les troubles

d'apprentissage, sont des éléments qui peuvent suggérer la présence de la mutation et ainsi de prescrire le dépistage génétique (Hagerman, 2011). Il est aussi possible de détecter les mutations génétiques in-utero (par amniocentèse) pour permettre aux parents qui présentent un historique familial SXF de prendre des décisions éclairées lors de la conception (Tassone, 2016).

1.3. Portrait de la NF-1

1.3.1. Description de la NF-1

La NF-1, aussi nommée maladie de Von Recklinghausen, a été décrite dès 1793 par Tiselius, puis en 1881 par Von Recklinghausen. La NF-1 est une maladie génétique autosomique dominante orpheline affectant une personne sur 3 000- 4 000 (Wolkenstein, 2006).

1.3.2. Les manifestations cognitives et psychiatriques de la NF-1

Puisqu'il y a une forte présence cooccurrence de diagnostic TSA dans la NF-1, comme pour le SXF, cette condition est également considérée comme une cause monogénique héréditaire du TSA (Levitt & Campbell, 2009 ; Packer, 2012). En fait, on estime que 25% des individus avec NF-1 rencontreraient les critères formels de diagnostic du TSA (Garg *et al.*, 2013; Plasschaert *et al.*, 2014), bien que 40% présentent des difficultés notables dans les interactions sociales (Barton & North, 2004). Les études s'intéressant au lien entre le TSA et la NF-1 ont relevé que les enfants atteints de la NF-1 possèdent des habiletés sociales plus faibles que leurs pairs (Dilts *et al.*, 1996 ; Johnson *et al.*, 1999 ; Barton & North, 2004), se manifestant notamment par de la timidité, des difficultés à entrer en contact social, un désintérêt envers les relations d'amitié, des comportements de victimisation, une tendance à l'isolement et des déficits dans la lecture de signaux sociaux nécessaires aux interactions (Huijbregts *et al.*, 2010 ; Kayl & Moore, 2000 ; Mautner *et al.*, 2002 ; Martin *et al.*, 2012 ; Noll *et al.*, 2007 ; Huijbregts & de Sonnevile, 2011 ; Johnson *et al.*, 1999 ; Barton & North, 2004).

Outre la présence de traits autistiques, la NF-1 est associée à des troubles cognitifs et des difficultés d'apprentissage variant sur un spectre de sévérité (Hyman *et al.*, 2016 ; Payne *et al.*, 2011; Acosta *et al.*, 2006; Hyman & North, 2005; Plasschaert *et al.*, 2014; Huijbregts

& de Sonnevile, 2011). La présence concomitante d'un diagnostic de TDA/H est élevée ; plus de la moitié de la population atteinte de la NF-1 rencontre les critères formels du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – 5* (DSM-IV) pour le diagnostic du TDA/H. Les déficits dans les fonctions exécutives et l'attention sont considérés comme étant particulièrement problématiques pour les individus atteints de cette condition, limitant leur fonctionnement quotidien (Hyman *et al.*, 2016 ; Payne *et al.*, 2011 ; Acosta *et al.*, 2006). Il est estimé que 80% des enfants atteints présenteraient des troubles cognitifs notables, des difficultés d'apprentissage et comportementales (Hyman & North, 2005), mais rarement une DI (Encyclopédie Orphanet Grand Public, 2006). Chez les adultes NF-1, le QI moyen se situe généralement autour de 85, ce qui est néanmoins considéré comme étant en dessous de la moyenne (Plasschaert *et al.*, 2014). La présence de comorbidités psychiatriques et les difficultés cognitives et comportementales rencontrées par les enfants NF-1 contribuent à un plus faible succès académique chez cette population (Huijbregts *et al.*, 2010 ; Kayl & Moore, 2000 ; Mautner *et al.*, 2002 ; Martin *et al.*, 2012).

1.3.3. Le phénotype physique de la NF-1

La NF-1 se manifeste généralement par des tâches café au lait sur la peau et des tumeurs situées le long des nerfs, appelés neurofibromes. Toutefois, la variabilité des manifestations entre les individus est grande, allant des formes mineures pouvant presque passer inaperçues aux formes plus sévères nécessitant des interventions médicales. La maladie peut notamment affecter la peau, le système nerveux, l'œil, les os, les poumons, le système digestif, l'appareil urinaire, le système endocrinien et les vaisseaux sanguins. Aucun individu ayant la NF-1 ne présente simultanément tous les types de manifestations décrites, celles étant le plus souvent rencontrées sont cutanées et neurologiques. Heureusement, les manifestations graves associées à la condition NF-1 (tumeurs cancéreuses) ne représentent qu'environ 15% des cas (National Institutes of Health [NIH], 1988).

1.3.3.1. Les manifestations cutanées

Les manifestations cutanées sont les plus fréquentes et les plus précoces. Bon nombre d'individus ayant la NF-1 présentent uniquement ce type de manifestations. Souvent sans gravité, ces manifestations peuvent toutefois être gênantes sur le plan esthétique. On y retrouve les tâches pigmentées, les tâches lenticulaires, les différences de pigmentation et

les tumeurs cutanées. Les tâches pigmentées, ou tâches café au lait, sont de couleur marron clair, sans relief, de tailles (0,5 cm dans l'enfance ; 1,5 cm à l'âge adulte) et de formes variables. Elles peuvent apparaître à n'importe quel endroit sur le corps et sont présentes chez presque toutes les personnes atteintes de la NF-1. Les tâches lenticulaires, ou lentigines, ont l'aspect de taches de rousseurs, avec un diamètre inférieur à 3 mm, mais sont localisées sous les bras, dans le pli de l'aîne et au niveau du cou. Une pigmentation plus diffuse et brune peut également être présente. Les tumeurs cutanées se distinguent en deux catégories; les neurofibromes et les neurofibromes plexiformes. Ainsi, les neurofibromes sont des tumeurs bénignes qui peuvent être cutanées ou sous-cutanées. Les neurofibromes sous-cutanés ont plus de risques de se transformer en tumeurs malignes. Quant aux neurofibromes plexiformes, ils peuvent également être cutanés ou sous-cutanés. Ils sont souvent plus volumineux, plus fibreux et durs, et se retrouvent au niveau des paupières, des membres ou du tronc. Ceux-ci sont plus à risque de dégénérer en cancer (Wolkenstein, 2006).

1.3.3.2. Les manifestations neurologiques

Parmi les manifestations neurologiques typiques de la NF-1, on retrouve les gliomes des voies optiques, les tumeurs cérébrales, les neurofibromes et la macrocéphalie. Les gliomes des voies optiques sont des tumeurs cérébrales assez rares dans la population générale, survenant surtout chez les enfants atteints de NF-1 âgés de moins de 6 ans. Évoluant lentement, ces tumeurs n'entraînent aucun symptôme dans la moitié des cas; dans l'autre moitié, les symptômes sont une diminution de l'acuité visuelle et une saillie du globe oculaire (exophtalmie). D'autres types de tumeurs cérébrales sont également possibles; de natures variables, elles peuvent être à l'origine de troubles de l'écoulement du liquide céphalorachidien (LCR) avec dilatation des cavités contenant ce liquide (hydrocéphalie). Les neurofibromes peuvent se développer sur une ou plusieurs racines nerveuses provenant de la moelle épinière, plus fréquemment au niveau des dernières racines nerveuses (queue de cheval). La macrocéphalie (hypertrophie crânienne) est également fréquente chez les individus NF-1. Les personnes atteintes ont également des céphalées fréquentes et présentent un risque d'épilepsie légèrement plus élevé que dans la population générale (Wolkenstein, 2006 ; Firth & Hurst, 2005).

1.3.3.3. Les autres manifestations physiques

D'autres types d'atteintes peuvent se manifester chez la NF-1 touchant le système oculaire, osseux, les viscères, le système endocrinien et vasculaire. Les manifestations oculaires possibles sont des atteintes de l'œil, des paupières et de l'orbite regroupant les nodules de Lish, les neurofibromes plexiformes et la dysplasie orbitaire. Les nodules de Lish sont de petites tumeurs pigmentées de l'iris (harmartomes iriens) sans gravité, mais qui aident au diagnostic puisqu'ils sont présents dans la majorité des adultes atteints de la NF-1. Les neurofibromes plexiformes peuvent être situés autour de l'orbite et se développent souvent d'un seul côté. La dysplasie orbitaire se manifeste sous forme d'orbite proéminente. Cela peut avoir pour conséquences que les sinus et les ailes sphénoïdales (os de la base du crâne) seront sous-développées (hypoplasiques). Les manifestations osseuses regroupent la pseudarthrose au niveau du tibia ou du radius ainsi qu'une déformation vertébrale souvent grave (cypho-scoliose), mais celles-ci sont plutôt rares. Les manifestations viscérales consistent en des neurofibromes profonds du médiastin (espace situé entre les deux poumons), de l'appareil digestif ou de la vessie. Les manifestations endocriniennes sont essentiellement sous forme de phéochromocytome (tumeurs des glandes surrénales), qui entraîne souvent une hypertension artérielle. Les manifestations vasculaires peuvent constituer une atteinte à tous les vaisseaux sanguins en provoquant leur rétrécissement, mais c'est l'artère rénale qui est le plus souvent touchée. L'hypertension artérielle, une conséquence du rétrécissement des artères, est plus fréquente chez les personnes atteintes de la NF-1 que dans la population générale (Wolkenstein, 2006).

1.3.4. Le diagnostic de la NF-1

Le diagnostic de la NF-1 s'effectue généralement sur la base de manifestations cliniques (NIH Consensus Development Conference, 1988 ; Garg *et al.*, 2013). Il faut au moins deux des sept critères suivants pour poser le diagnostic de NF-1 :

- un parent de premier degré atteint (parent, fratrie ou enfant);
- au moins six taches café au lait de diamètre supérieur à 1,5 cm après la puberté ou à 0,5 cm avant la puberté;
- la présence de lentigines axillaires ou inguinales;
- au moins deux neurofibromes, quel que soit leur type ou un neurofibrome plexiforme;

- un gliome du nerf optique;
- au moins deux nodules de Lish;
- une lésion osseuse caractéristique (pseudarthrose, dysplasie du sphénoïde, ou amincissement du cortex des os longs).

La confirmation du diagnostic par analyse génétique est possible, mais souvent inutile puisque les manifestations cliniques sont suffisantes pour poser le diagnostic. Cependant, l'analyse génétique est indiquée lorsque les enfants ont les manifestations subtiles de façon précoce et pour les formes atypiques de la maladie (Wolkenstein, 2006).

1.3.5. L'évolution de la maladie

Cette condition est une affection évolutive se manifestant généralement dès l'enfance ou l'adolescence. Des manifestations physiques sont souvent visibles dès la naissance, mais toutes les manifestations n'apparaissent pas au même âge de la vie. Certaines, telles que les pseudarthroses et les neurofibromes plexiformes, sont plus sujettes à être présentes en bas âge alors que d'autres apparaissent plus tardivement; les gliomes des voies optiques apparaissent vers 4-5 ans alors que la scoliose et les neurofibromes se développent à partir de 10 ans. Bien que les tumeurs cancéreuses soient rares, leur sévérité est accrue dans la NF-1 et la moitié des tumeurs cancéreuses qui se développent sont des tumeurs cérébrales. Le risque de phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale), de tumeurs malignes des gaines nerveuses (neurofibrosarcome) et de leucémie est aussi augmenté. En raison du risque plus élevé de cancer, l'espérance de vie des personnes atteintes de NF-1 est un peu diminuée par rapport à la population générale (Wolkenstein, 2006).

1.3.6. Les mécanismes génétiques et moléculaires sous-jacents à la NF-1

La condition NF-1 est causée par une mutation du gène neurofibromine 1, situé sur le locus 17q17 de la 17^e paire de chromosomes, codant la protéine neurofibromine. La neurofibromine régule négativement l'activité de la voie signalétique *Rat Sarcoma protein (Ras)-bound intracellular signaling pathway* (RAS), qui provoque une cascade signalétique activant la voie *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), qui joue un rôle important dans la régulation de la différenciation, la prolifération, la croissance cellulaire ainsi que l'apoptose. La mutation du gène neurofibromine 1 entraîne une production de la protéine sous forme non fonctionnelle. La neurofibromine ne peut donc pas exercer son

rôle de suppresseur de tumeurs en régulant négativement la voie RAS, ce qui conduit à une hyperactivité des voies RAS et MAPK. Ces voies signalétiques étant suractivées, il en résulte une prolifération cellulaire non contrôlée, plus spécifiquement des protéines neurales et gliales telles que les oligodendrocytes, des cellules de Schwann et d'autres types de cellules nerveuses. C'est pour cette raison que des tumeurs, le plus souvent bénignes, se développent. L'hyperactivité de la voie RAS causant la prolifération non contrôlée des cellules gliales et nerveuses engendre également des problèmes de plasticité synaptique. Notamment, plusieurs études associent l'hyperactivité de la voie RAS aux déficits des fonctions cognitives de la NF-1 (Plasschaert *et al.*, 2014 ; Walsh *et al.*, 2013 ; Levitt & Campbell, 2009).

Il est important de mentionner que le gène neurofibromine 1 est un gène de très grande taille. Les mutations y sont nombreuses et peuvent être réparties tout au long du gène. Une famille peut avoir différents types de mutation de ce gène, ou au contraire, une mutation particulière peut exister au sein d'une seule famille (mutation privée). La complexité et variabilité génétique des mutations touchant le gène neurofibromine 1 explique en partie que la recherche des mutations dans ce gène soit techniquement difficile (Wolkenstein, 2006).

1.3.7. Le mode de transmission de la NF-1

La NF-1 est une maladie autosomique dominante, elle peut donc se transmettre de génération en génération. Un parent NF-1 a un risque sur deux de transmettre la mutation à son enfant, peu importe son sexe. Dans près de la moitié des cas, il est possible qu'un individu atteint de la NF-1 soit né de deux parents indemnes, car les nouvelles mutations (mutation de *novo*) sont très fréquentes (Wolkenstein, 2006).

1.4. Dynamiques neurophysiologiques du SXF et de la NF-1

Malgré leurs bases génétiques distinctes, la NF-1 et le SXF partagent le fait que des altérations impliquant les mécanismes excitateurs glutamatergiques et inhibiteurs GABAergiques du système nerveux central (SNC) ont été identifiées dans ces conditions. Une théorie établie propose qu'un déséquilibre entre ces deux mécanismes neuronaux soit au cœur des difficultés cognitives et comportementales fréquemment rencontrées par

les individus atteints du SXF et de la NF-1, et qu'il puisse être à la source de la symptomatologie TSA que l'on observe dans ces conditions (Baudouin *et al.*, 2012).

Les principaux mécanismes excitateurs et inhibiteurs du SNC, soient le système GABAergique et glutamatergique, impliquent les neurotransmetteurs GABA (acide γ -aminobutyrique) et le glutamate. Ces deux systèmes sont physiologiquement étroitement reliés (Fattorini *et al.*, 2009; Mathews *et al.*, 2003; Root *et al.*, 2014; Shabel *et al.*, 2014). En fait, le précurseur du GABA et du glutamate est l'acide α -aminé nommé glutamine. La glutamine, synthétisée à partir de glutamate par l'enzyme glutamine synthase (GS) dans les astrocytes, est utilisée comme substrat autant dans les neurones glutamatergiques et que dans les neurones GABAergiques. Dans les neurones glutamatergiques, la glutamine est transformée en glutamate via l'enzyme glutamate déshydrogénase (GDH). Le glutamate est ensuite emmagasiné dans les vésicules de transport en attente de l'exocytose. Lors de l'exocytose, le glutamate se fixe à plusieurs types de récepteurs glutamatergiques post-synaptiques séparés en récepteurs métabotropiques (mGluR ; mGluR1 et 5, mGluR2 et mGluR4, 6, 7 et 8) et ionotropes (récepteurs *N-méthyl-D-aspartate* (NMDA), *α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acid receptor* (AMPA) et récepteurs kaïnate (KA)) (Fattorini *et al.*, 2009; Mathews *et al.*, 2003; Root *et al.*, 2014; Shabel *et al.*, 2014). Ces récepteurs sont impliqués dans la synthèse protéique; la fixation du glutamate sur ces récepteurs amorce une cascade descendante de voies de signalisation (les voies ERK et PI3K étant les plus importantes) (Kovacs *et al.*, 2014 ; Toft *et al.*, 2016), ce qui permet la traduction des ARNm synaptiques en protéines synaptiques. Les neurotransmetteurs de glutamate présents dans l'espace intra et extra synaptique qui ne se sont pas fixé à des récepteurs sont recapturés par les astrocytes pour synthétiser de la glutamine via GS et ainsi compléter le cycle glutamine-glutamate, soit recapturés par les neurones glutamatergiques via les molécules de transport présynaptiques *excitatory amino acid transporter* (EAAT) afin de les emmagasiner à nouveau dans les vésicules de transport (Figure 1).

Comme mentionné, la glutamine est également le précurseur du GABA. Lors que la glutamine entre dans les neurones GABAergiques, celle-ci subit la même transformation enzymatique que dans les neurones glutamatergiques, c'est-à-dire la transformation via

GDH afin de synthétiser du glutamate (Fattorini *et al.*, 2009; Mathews *et al.*, 2003; Root *et al.*, 2014; Shabel *et al.*, 2014). La différence est que les neurones GABAergiques utilisent le glutamate pour synthétiser le GABA via l'enzyme glutamate décarboxylase (GAD). Le GABA est ensuite emmagasiné dans les vésicules de transport. Lorsque relâché dans l'espace intra synaptique, le GABA se fixe à des récepteurs qui sont divisés en deux sous-types ; les récepteurs GABA_A et GABA_B (Auteri *et al.*, 2014). Les récepteurs GABA_A ionotropes sont situés sur la membrane du neurone post-synaptique. Leur principale fonction est d'inhiber la réponse neuronale en déclenchant un flux d'ions de chlorure, ce qui hyperpolarise la cellule. Quant aux récepteurs GABA_B métabotropes, ils ont des fonctions inhibitrices pré et post-synaptiques puisqu'ils sont situés sur les membranes pré et post-synaptiques des neurones. Au niveau présynaptique, leur fonction est de réguler l'exocytose de neurotransmetteurs en provoquant la fermeture des canaux voltage Ca^{2+} . Au niveau post-synaptique, ils permettent la libération d'ions K^{+} via les canaux à courants potassiques (Fattorini *et al.*, 2009; Mathews *et al.*, 2003; Root *et al.*, 2014; Shabel *et al.*, 2014). Puisque l'ouverture des canaux potassiques est plus lente que celle des canaux chlorures, l'inhibition post-synaptique médiée par les récepteurs GABA_A est plus rapide que celle induite par l'activité des récepteurs GABA_B (Farrant & Nusser, 2005). Les neurotransmetteurs GABA présents dans l'espace intra et extra synaptique qui ne se sont pas fixé à des récepteurs sont recapturés par les transporteurs présynaptiques *sodium- and chloride-dependent GABA transporter* (GAT) afin de les emmagasiner à nouveau dans les vésicules de transport. Ceux-ci peuvent également être recapturés par les astrocytes qui métabolisent le GABA en acide succinique grâce aux enzymes semi-aldéhyde déshydrogénase succinique (SSADH) et GABA-transaminase (GABAT) (Fattorini *et al.*, 2009; Mathews *et al.*, 2003; Root *et al.*, 2014; Shabel *et al.*, 2014) (Figure 1).

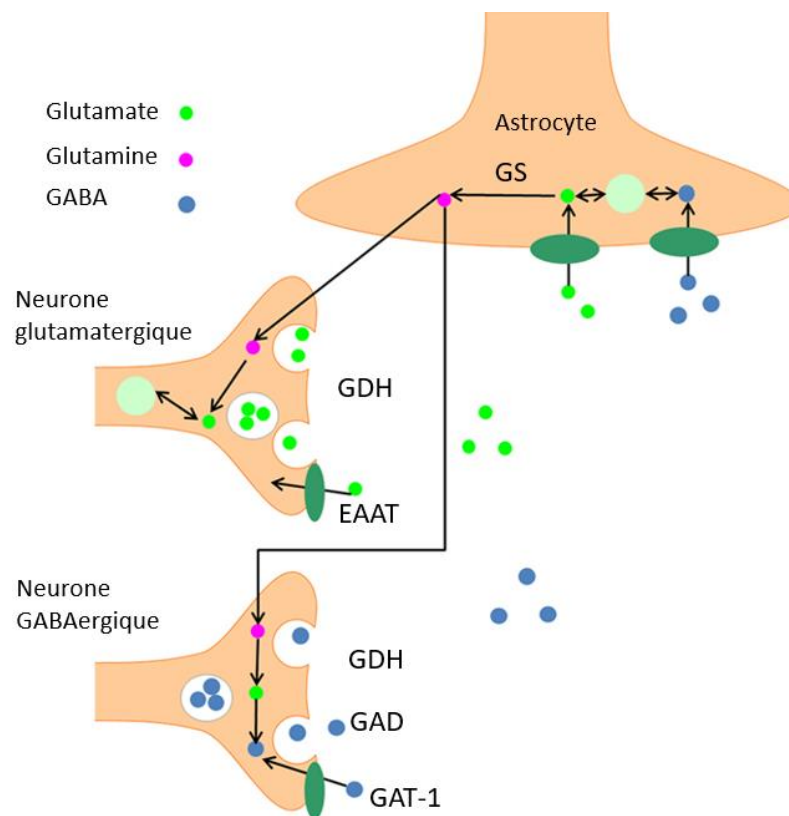


Figure 1. Représentation du cycle glutamine-glutamate-GABA

1.4.1. Le système GABAergique et le système glutamatergique chez le SXF

Des études effectuées chez les modèles animaux du SXF, la souris et la drosophile *knock-out* (KO) *fmr1*, ont relevé la présence d'un débalancement des mécanismes neuronaux d'excitation-inhibition conduisant à une hyperexcitabilité neuronale (Tassone & Hagerman, 2012 ; Olmos-Serrano *et al.*, 2010).

Chez la souris *KO fmr1*, l'absence de FMRP entraîne une diminution du nombre de récepteurs GABA_A et GABA_B (Gatto *et al.*, 2014), particulièrement dans le cortex et le cervelet (D'Hulst *et al.*, 2006 ; 2009). Dans ces mêmes sites anatomiques, une diminution de la géphyrine, une protéine d'ancrage des récepteurs GABA_A au cytosquelette de la synapse inhibitrice a été démontrée. Ces études chez le modèle animal du SXF ont également fait la démonstration d'une diminution de l'expression des ARNm des protéines impliquées dans le transport, la synthèse et la dégradation du GABA (GAT, GAD, GABA-T et SSADH) (D'Hulst *et al.*, 2006 ; 2009). D'autres études utilisant ce même modèle ont

également démontré la présence de dysfonctions des récepteurs GABA_B. Notamment, une diminution de la relâche des neurotransmetteurs GABA par les neurones GABAergiques de manière dépendante à l'activation des récepteurs GABA_B, dans la voie reliant le cortex entorhinal à l'hippocampe (*temporoammonic pathway*), a été démontrée chez la souris *KO fmr1*, suggérant une augmentation de la signalisation des récepteurs présynaptiques (Wahlstrom-Helgren et Klyachko, 2015). La présence de déficits dans l'expression de la sous-unité R1, l'une des sous-unités constituant les récepteurs GABA_B présynaptiques, a également été relevée (Kang *et al.*, 2017). De plus, une récente étude suggère que des dysfonctions des canaux potassiques à voltage-indépendants pourraient jouer un rôle majeur dans l'hyperexcitabilité corticale observé dans le modèle de la souris *KO fmr1* (Deng *et al.*, 2019). Il est suggéré que ces altérations du système GABAergique, plus précisément celles impliquant les récepteurs GABA_B, ont comme conséquences d'entraîner une réponse compensatoire du système glutamatergique, soit une réponse exagérée des récepteurs mGluR (Olmos-Serranos *et al.*, 2010). Une surrégulation des récepteurs glutamatergiques mGluR de type 5 a été observée chez la souris *KO fmr1*, ce qui entraînerait une réponse neuronale exagérée (Huber *et al.*, 2002; Bear *et al.*, 2004).

Les données chez le modèle animal du SXF ont fait naître la théorie selon laquelle la symptomatologie SXF serait attribuable à la suractivité des mGluR (*mGluR theory's of FXS*). Toutefois, la véracité de cette théorie chez l'humain n'a jamais été démontrée. Il est cependant connu que les individus SXF présentent une hypersensibilité tactile (Van der Molen et Van der Molen, 2013), auditive (Ethridge *et al.*, 2016) et visuelle (Knoth et Lippé, 2012), suggérant une hyperexcitabilité corticale qui pourrait être reliée à l'exacerbation des mécanismes glutamatergiques (Ethridge *et al.*, 2016). Concernant le système GABAergique, une réduction de 17% du nombre de récepteurs GABA_A a été constatée chez un petit groupe d'individus SXF sous sédation (n=10) en utilisant la tomographie par émission de positron (TEP) (D'Hulst *et al.*, 2015). La diminution de la disponibilité de ces récepteurs pourrait être impliquée dans certaines difficultés rencontrées par les individus SXF, dont l'anxiété, l'insomnie, les déficits d'apprentissage, la mémoire et l'épilepsie (D'Hulst *et al.*, 2006). Pour récapituler, les données actuelles semblent indiquer, chez

l'humain SXF, la présence d'une hyperexcitabilité corticale. Il reste toutefois à clarifier le rôle respectif des anomalies glutamatergiques et GABAergiques dans ce phénomène.

1.4.2. Le système GABAergique et le système glutamatergique chez la NF-1

Des études s'intéressant à la NF-1 suggèrent la présence d'un déséquilibre neuronal d'excitation-inhibition impliquant des altérations du système GABAergique. Les études effectuées sur la souris *KO NF-1^{+/-}* ont démontré que l'absence de la neurofibromine entraîne une activation excessive de la voie RAS, augmentant ainsi la phosphorylation des voies MAPK et ERK, ce qui conduit à la synthèse de synapsine 1, une protéine jouant un rôle critique dans la régulation du stockage et de la relâche des neurotransmetteurs (Cui *et al.*, 2009). L'augmentation de la production de la protéine synapsine-1 aurait pour effet d'augmenter la neurotransmission GABAergique (Cui *et al.*, 2009 ; Costa *et al.*, 2002). Parallèlement, une augmentation de l'expression de récepteurs GABA_A (Gonçalves *et al.*, 2017) et une augmentation des potentiels post-synaptiques inhibiteurs en réponse à des stimulations neurales de hautes fréquences dans l'hippocampe (Costa *et al.*, 2002 ; Cui *et al.*, 2009), le cortex et le striatum (Shilyansky *et al.*, 2010b) ont été constatées.

Chez l'humain NF-1, une étude utilisant la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) a démontré que la concentration de GABA dans le cortex visuel était réduite comparativement aux individus en santé (Violante *et al.*, 2013). Même si les données entre le modèle animal et l'humain NF-1 semblent en discordance, il a été suggéré que la concentration de GABA mesuré par SRM chez l'humain NF-1 représente la concentration de ce neurotransmetteur dans le milieu extracellulaire, en majeure partie dans le cytosol et dans les vésicules synaptiques, excluant le GABA présent dans les macromolécules de transport et les récepteurs (Violante *et al.*, 2013). Il est également proposé comme explication que la neurotransmission post-synaptique augmentée potentiellement présente dans la pathologie NF-1 pourrait réguler négativement le métabolisme de synthèse du GABA, limitant ainsi le GABA disponible pour le stockage et la relâche vésiculaire (Sheikh et Martin, 1998). De plus, une augmentation de l'activité inhibitrice médiée par les récepteurs GABA_A a été relevée dans une étude utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) (Mainberger *et al.*, 2013).

Bien que les altérations neurophysiologiques à la base de la pathologie NF-1 soient encore nébuleuses, une tendance semble nous indiquer qu'une perturbation des mécanismes GABAergiques, se manifestant par une hyperinhibition post-synaptique et une neurotransmission GABAergique compensatoire, pourrait être au cœur de la physiopathologie (Violante *et al.*, 2013 ; Costa *et al.*, 2002 ; Cui *et al.*, 2009 ; Shilyansky *et al.*, 2010b). Il est suggéré que ces débalancements des mécanismes GABAergiques et glutamatergiques soient à la source de la symptomatologie de certains troubles neurodéveloppementaux tels que le SXF et le TSA (Ramamoorthi *et al.*, 2011 ; Baudouin *et al.*, 2012).

À ce jour, il n'existe aucun marqueur neurophysiologique du TSA chez l'humain, même si un débalancement des mécanismes inhibiteurs et excitateurs constitue un trait commun aux modèles génétiques de TSA (Baudouin *et al.*, 2012). De nombreuses études utilisant la SRM se sont intéressées au rapport excitation-inhibition chez le TSA. Malheureusement, bien que certaines études aient relevé une plus faible concentration de glutamate, entre autres, dans la matière grise corticale, les lobes frontaux, le thalamus et le cervelet (DeVito *et al.*, 2007 ; Hegarty *et al.*, 2017 ; Kubas *et al.*, 2012), ces résultats n'ont pas été reproduits par une autre étude s'y intéressant (Ajram *et al.*, 2019). Concernant les mécanismes GABAergiques, les données émises par la SRM sont plus constantes à travers les études ; une plus faible concentration ou une absence de différence dans la concentration de GABA ont été reportées chez les individus TSA en comparaison avec les individus neurotypiques (Ajram *et al.*, 2019). La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) a également été utilisée comme outil d'investigation chez le TSA. Alors que la plupart des études n'ont pas démontré de différence entre les individus TSA et les individus neurotypiques dans les mécanismes inhibiteurs et excitateurs mesurés (Jung *et al.*, 2013 ; Theoret *et al.*, 2005), trois études ont constaté une diminution de l'inhibition intracorticale dans des sous-groupes d'individus TSA, alors que les autres individus TSA de leurs échantillons démontraient une réponse typique, similaire à celle des individus neurotypiques (Enticott, Kennedy, Rinehart, Tonge, *et al.*, 2013 ; Enticott *et al.*, 2010 ; Oberman *et al.*, 2010). Ce manque de constance dans les observations glutamate-GABA provient du fait que l'étude du TSA sur

la seule base du phénotype clinique rend difficile la découverte de marqueurs neurophysiologiques. En effet, le diagnostic de TSA, basé uniquement sur le phénotype comportemental, amalgame des maladies d'étiologies diverses ayant vraisemblablement des mécanismes hétérogènes (ex. hypoinhibition vs hyperinhibition), mais avec des conséquences similaires au niveau du phénotype clinique. Une approche prometteuse pour étudier les bases neurophysiologiques du TSA consiste à étudier des sous-groupes homogènes, définis en fonction de bases génétiques connues, afin d'établir la contribution de facteurs génétiques circonscrits sur le fonctionnement du cerveau. À cet effet, le SXF et la NF-1 sont des conditions génétiques caractérisées par des troubles sociocommunicationnels apparentés au TSA. L'étude conjointe de ces troubles pourrait permettre de mieux cerner l'implication des mécanismes excitateurs et inhibiteurs dans la pathophysiologie du TSA, de façon spécifique pour chacune de ces conditions.

1.5. Hypothèses / problématique

1.5.1. Objectif principal

La présente étude vise donc à tester l'hypothèse, chez l'humain, que le SXF et la NF-1 sont des conditions caractérisées par un déséquilibre des mécanismes régulant l'excitabilité corticale et que la symptomatologie TSA associée à ces conditions est liée à ce déséquilibre.

Pour ce faire, nous proposons de mesurer la concentration du neurotransmetteur GABA avec la SRM et le fonctionnement des mécanismes inhibiteurs et excitateurs avec la SMT chez des patients avec le SXF et la NF-1, et de mettre ces mesures en relation avec la sévérité du phénotype clinique objectivé par des mesures psychométriques standardisées. L'objectif principal se décline en trois objectifs spécifiques :

1.5.2. Hypothèses / objectifs spécifiques

1.5.2.1. Objectif spécifique I / hypothèse I

Le premier objectif spécifique consiste à établir les profils neuropsychologiques des individus dans notre échantillon et à les comparer entre nos trois groupes.

- Hypothèse I : Les données acquises avec les questionnaires neuropsychologiques mesurant la symptomatologie TSA (SCQ) présenteront des indicateurs d'une plus grande

sévérité TSA dans les groupes SXF et NF-1 en comparaison avec le groupe contrôle. Le groupe SXF obtiendra de plus hauts scores au questionnaire neuropsychologique relié à la DI (ABAS-II) que le groupe NF-1 et contrôle. De plus, le groupe NF-1 démontrera une plus forte symptomatologie TDA/H que les autres groupes, évalué par le questionnaire WEISS. Puis, le groupe SXF démontrera une plus grande sévérité dans les comportements anormaux, évalué par le ABC-C, que le groupe NF-1 et contrôle.

1.5.2.2.Objectif spécifique II/ hypothèse II

Le deuxième objectif spécifique est de mesurer la concentration du neurotransmetteur GABA et le fonctionnement des mécanismes glutamatergiques et GABAergiques afin de comparer ces mesures entre les groupes et de caractériser leurs liens.

- Hypothèse II : Les données neurophysiologiques acquises chez le SXF et la NF-1, soient les valeurs de la concentration du neurotransmetteur GABA, mesurées par SRM, et les données liées au fonctionnement des récepteurs glutamatergiques et GABAergiques, mesurées par la SMT, démontreront des divergences avec celles acquises chez les individus sans condition génétique. Plus précisément, il est attendu que chez les groupes SXF et NF-1, la concentration du neurotransmetteur GABA soit plus faible que chez les individus contrôles. Quant aux mesures SMT, le groupe NF-1 démontrera une plus forte activité inhibitrice (SICI) en comparaison avec les autres groupes. Une plus faible activité inhibitrice (SICI, LICI, CSP) ou/et une plus forte activité excitatrice (*I/O curve*) sont présentes dans le groupe SXF. Les valeurs démontrant une altération dans la concentration du neurotransmetteur GABA seront reliées avec les données indiquant des dysfonctionnements des récepteurs GABAergiques (SICI, LICI, CSP, (*I/O curve*)) dans les deux conditions génétiques.

1.5.2.3.Objectif spécifique III / hypothèse III

Le troisième objectif spécifique est d'établir des liens entre la neurophysiologie du SXF et de la NF-1 et la symptomatologie TSA présente dans ces conditions.

- Hypothèse III : Les altérations GABAergiques mesurées par la SRM (de plus faibles concentrations de GABA) et la SMT (divergences dans les mesures SICI, LICI, CSP, (*I/O curve*) pourront être associées avec certaines manifestations comportementales associées au TSA présentes dans les conditions étudiées, soit un plus haut score au questionnaire SCQ.

1.6. Matériel : description des outils utilisés pour répondre aux objectifs

1.6.1. La stimulation magnétique transcrânienne

La SMT est une technique non invasive et sécuritaire permettant d'étudier l'excitabilité corticale et l'activité des principaux neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs du SNC (Wassermann *et al.*, 2008). La SMT repose sur le principe de Faraday, lequel stipule que la force électrique circulant dans un bobinage induit une variation du champ magnétique orthogonal et proportionnel au courant induit (Wassermann *et al.*, 2008). Lorsqu'appliqué au cuir chevelu, le champ magnétique ainsi créé passe au travers du crâne et induit un courant secondaire dans le tissu cortical, dépolarisant les neurones à proximité (Wasserman, 1998 ; Barker *et al.*, 1985). La SMT est constituée d'un condensateur relié à une bobine de cuivre située dans le filament de stimulation. Le condensateur (2-3 kV) permet d'envoyer un courant électrique rapide (0,3 à 1 ms) et changeant qui se propage le long du filament de stimulation. La variation de courant est brève (1 ms) et peut être très puissante (1,5 à 2 Teslas). Cependant, la puissance du champ magnétique diminue de façon exponentiellement avec la distance, de sorte que la SMT n'a aucun effet au-delà de 3 cm de profondeur ; son activité se limite donc à la surface externe du cortex (Terao et Ugawa, 2002). Les filaments de cuivre sont regroupés dans une bobine de cuivre en forme de 8, permettant d'émettre un champ magnétique focalisé. La bobine est appliquée perpendiculairement sur la tête de l'individu, ce qui permet au champ magnétique de traverser la peau et la crâne (ce sont des matériaux peu conducteurs) pour amorcer une dépolarisation des membranes cellulaires des neurones situés sous le filament de stimulation (Wasserman, 1998) (Figure 2).

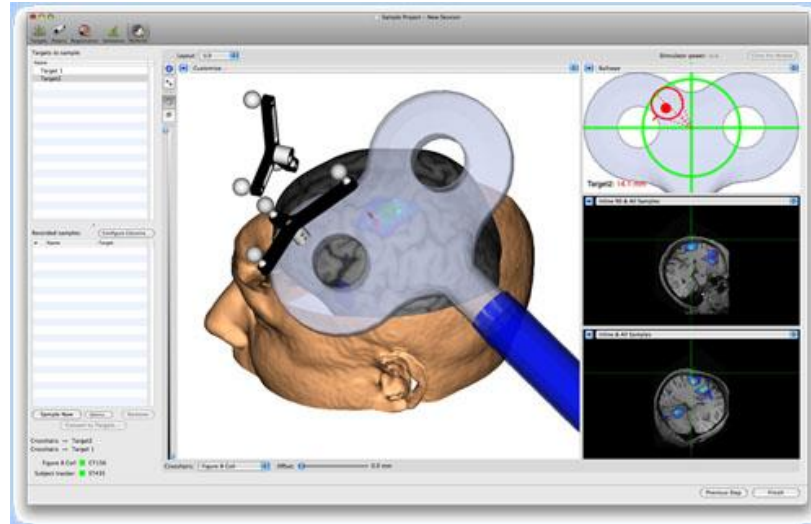


Figure 2. Représentation de la position de la bobine sur la tête de l'individu

Le nombre de neurones recrutés lors de la dépolarisation neuronale est proportionnel à l'intensité de la stimulation, qui s'exprime en pourcentage de puissance maximale du générateur (Epsetin, 2008). Pour pouvoir quantifier l'effet de la SMT, elle est souvent utilisée au cortex moteur primaire (M1), car l'effet de la stimulation peut être mesuré de façon objective en quantifiant la réponse musculaire évoquée. En envoyant une impulsion SMT sur M1, les motoneurones supérieurs de la voie pyramidale sont dépolarisés, ce qui entraîne une série de potentiels d'action tout au long de la voie corticospinale se manifestant par une légère contraction involontaire controlatérale des muscles de la représentation motrice stimulée, laquelle peut être mesurée par électromyographie (EMG). On nomme « potentiel évoqué moteur » (PÉM) la contraction musculaire résultante, dont l'amplitude est quantifiée et exprimée en millivolts (mV) (Georgiev *et al.*, 2013).

1.6.1.1. Les paramètres de la SMT

En variant certains paramètres précis de la SMT, il est possible d'obtenir des renseignements sur les principaux mécanismes inhibiteurs et excitateurs du cortex, soit sur l'activité GABAergique et glutamatergique (Wassermann *et al.*, 2008). Les mesures SMT nous permettent notamment de caractériser le fonctionnement des récepteurs GABA_A et GABA_B ainsi que l'activité de certains récepteurs glutamatergiques (Wassermann *et al.*, 2008). Il est possible de regrouper les mesures sous deux types de techniques utilisées, soit

la technique à une seule stimulation (une seule impulsion SMT est administrée) et la technique à deux stimulations (deux impulsions SMT sont administrées dans un court intervalle de temps). Le Tableau 1 résume les principales mesures pertinentes au présent projet.

Type de SMT	Nom de la mesure	
Stimulation simple	PÉM	Potentiel évoqué moteur (excitabilité corticospinale)
	rMT	Seuil moteur de repos (excitabilité corticospinale)
	CSP	Période de silence cortical (Durée de l'inhibition intracorticale GABA _B)
	I/O curve	Courbe de recrutement (excitabilité corticospinale et mécanismes inhibiteurs et excitateurs)
Stimulation double	SICI	Inhibition intracorticale à intervalle court (GABA _A r)
	LICI	Inhibition intracorticale à intervalle long (GABA _B r post-synaptiques)

Tableau 1. Paramètres SMT et les mécanismes mesurés.

PÉM : potentiel évoqué moteur ; rMT : seuil moteur de repos ; I/O *curve* : courbe de recrutement ; CSP : période de silence cortical ; SICI : inhibition intracorticale à intervalle court ; LICI : inhibition intracorticale à intervalle long ; ICF : facilitation intracorticale.

Les potentiels évoqués moteurs

Les PÉMs sont acquis à une intensité supérieure au rMT, variant habituellement entre 110 ou 150 % du rMT et reflètent le niveau d'excitabilité des voies spinales et corticales (Figure 3). Ceux-ci sont utilisés afin d'évaluer l'intégrité de la voie corticospinale lors d'une induction d'un courant électromagnétique (Wassermann *et al*, 2008). Les prochains paramètres abordés produisent des PÉMs, mais les intervalles et les intensités de courant utilisés varient. Cette mesure de base sert essentiellement de comparatif avec les PÉMs produits par les autres mesures SMT. Il est à noter que la taille et la forme des PÉMs varient chez un même individu même si l'intensité du courant reste la même (Saisanen *et al.*, 2008), ce qui peut s'expliquer par des mouvements involontaires de l'administrateur, des changements dans l'excitabilité des motoneurons corticaux et l'activité oscillatoire dans le cerveau (Thut *et al.*, 2006 ; 2011). Néanmoins, les PÉM constituent une mesure robuste

et fidèle du niveau d'excitabilité des voies spinales et corticales ; une fidélité modérée à bonne a été démontrée (coefficient de corrélation intra-classe (CCI) = 0.60-0.81) (Kerwin *et al.*, 2017 ; Kamen, 2004 ; Ngomo *et al.*, 2012).

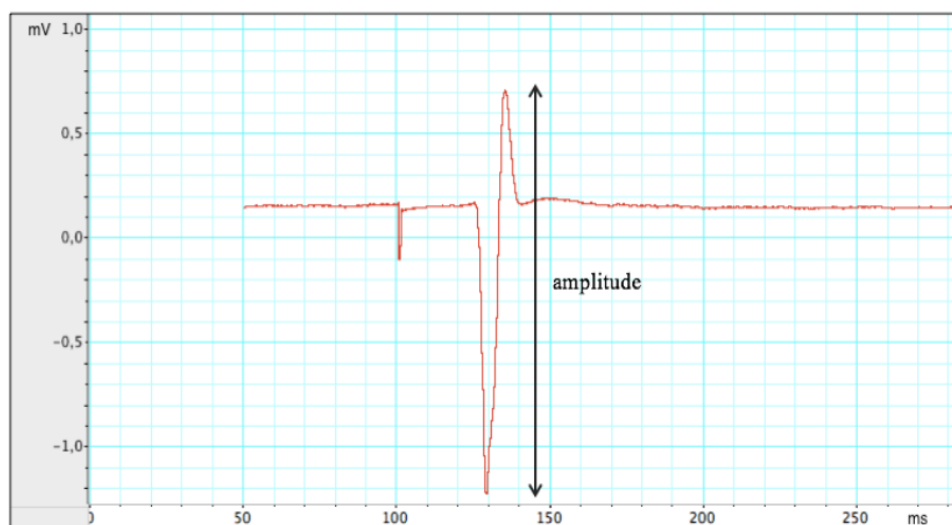


Figure 3. Démonstration de l'amplitude d'un PÉM (pic négatif au pic positif : flèches noires) en réponse à une impulsion SMT sur M1 enregistrée sur le premier muscle interosseux dorsal de la main détendue d'un sujet sain

Le seuil moteur de repos

Le seuil moteur de repos (rMT; *resting motor threshlod*) représente l'intensité de stimulation minimale capable de provoquer un PÉM d'au moins 50 μ V dans 50 % des stimulations (Cristancho *et al.*, 2006 ; Rossini *et al.*, 1999). Le rMT est une mesure représentant l'excitabilité membranaire des corps cellulaires des neurones et des axones corticaux (ouverture des canaux ioniques présynaptiques calciques et sodiques) et d'autres circuits médullaires et neuromusculaires (Ziemann *et al.*, 1996). Il représente l'intensité de stimulation nécessaire pour atteindre le seuil de dépolarisation des cellules nerveuses dans 50% des essais. La mesure rMT au repos possède une bonne à excellente fidélité (Corneal *et al.*, 2005 ; Kimiskidis *et al.*, 2004 ; Maeda *et al.*, 2002 ; Malcolm *et al.*, 2006 ; Wolf, 2004 ; Carroll *et al.*, 2001; Kamen, 2004) et un CCI entre 0.87-0.75 (Ngomo *et al.*, 2012).

La période de silence cortical

La période de silence cortical (CSP: *cortical silent period*) correspond à une période durant laquelle une impulsion de SMT sur M1 à une intensité supérieure au rMT provoque l'interruption d'une contraction musculaire volontaire (Wassermann *et al.*, 2008). Pour

l'obtenir, l'individu doit effectuer une contraction isométrique constante et maintenir une pression correspondante à 10 à 20 % de sa force maximale. Dans ces circonstances, à la suite au PÉM, on note une brève période d'inactivité motrice involontaire à l'EMG. Cette période de suppression de l'activité musculaire perdure environ 100 à 300 ms (Wassermann *et al.*, 2008). La suppression du signal EMG est associée à l'activation des récepteurs GABA_B et est généralement interprétée comme étant un indice de l'inhibition intracorticale (McDonnell *et al.*, 2006 ; Saba *et al.*, 2008). Pour appuyer cet effet, Werhahn et ses collègues ont démontré, en 1999, que l'absorption de tiagabine, une molécule interagissant sur la recapture de GABA en bloquant les transporteurs GAT, raccourcissait la CSP. La période de silence cortical est sous-tendue par deux processus distincts; la première partie de la CSP (premières 50 ms) est influencée par des mécanismes d'inhibition des motoneurones spinaux, tandis que la dernière partie du signal (après 50 ms) serait générée exclusivement par de l'inhibition corticale (Inghilleri *et al.*, 1993) (Morin-Parent, 2017) (Figure 7). Bien que la CSP et la LICI reflète tous les deux, en partie, l'activité des récepteurs GABA_B, ils réagissent différemment à une augmentation de l'activité de ces récepteurs, suggérant qu'ils sont sous-tendus par des mécanismes partiellement distincts. Alors que la LICI reflèterait l'amplitude de cette inhibition, la CSP représenterait plutôt la durée de l'inhibition corticale (McDonnell *et al.*, 2006). La fidélité de la CSP est considérée comme modérée (stabilité test-retest : $r = 0.466-0.486$) (Hermsen *et al.*, 2016).

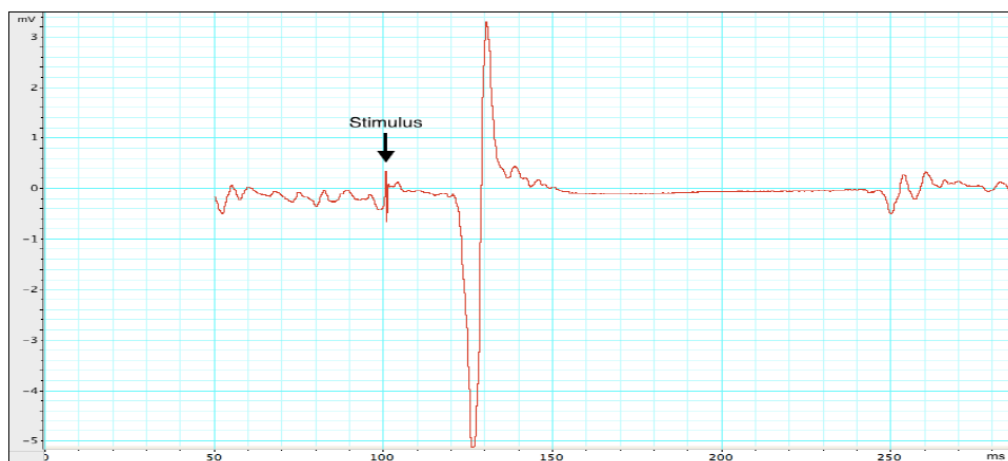


Figure 4. Démonstration de la mesure CSP

La courbe de stimuli simples d'intensité croissante (*I/O curve*)

La courbe de recrutement (*I/O curve : input/output curve*) ou courbe de stimuli simples d'intensité croissante consiste à quantifier les PÉM obtenus par l'administration d'impulsions SMT d'intensité croissante. Une technique privilégiée est de commencer à 100% du rMT, puis d'augmenter par bonds de 10% jusqu'à 150% du rMT. L'espacement entre les intensités des plateaux permet, entre autres, d'induire des changements d'amplitudes de PÉM observables. En déterminant la pente de la courbe de recrutement, il est ainsi possible de quantifier la réponse cérébrale en fonction de stimulations calibrées (Kemlin *et al.*, 2019). Cette mesure reflète le recrutement de neurones corticaux et spinaux suite à une stimulation d'intensité donnée et constitue une mesure globale d'excitabilité modulée par l'équilibre des mécanismes inhibiteurs et excitateurs (Kemlin *et al.*, 2019). Les études ont démontré un CCI de > 0.6 pour cette mesure, suggérant une bonne fidélité (Carroll *et al.*, 2002 ; Malcolm *et al.*, 2006).

L'inhibition intracorticale à intervalle court

L'inhibition intracorticale à intervalle court (SICI : *short interval intracortical inhibition*) est une technique à double stimulation, ce qui veut dire que deux impulsions SMT, séparées d'un intervalle de temps allant de 1 à 5 ms, sont administrées. La première impulsion, appelée le stimulus de conditionnant (CS: *conditioning stimulus*) correspond habituellement à 80 % du rMT ; il n'induit donc pas de PÉM. La deuxième impulsion, soit le stimulus test (TS: *test stimulus*) est généralement administré à 120 % du rMT, et provoque donc une contraction musculaire mesurable. Le couplage de ces deux stimuli résulte en une diminution de l'amplitude du PÉM induit par le TS, comparativement à lorsqu'il est administré seul (Wassermann *et al.*, 2008). Cette diminution reflète l'activité des interneurons inhibiteurs sur l'activité des neurones pyramidaux de M1 (Kujirai *et al.*, 1993 ; McDonnell *et al.*, 2006). Il a été démontré que l'inhibition observée dans la mesure SICI est reliée à l'activité des récepteurs GABA_A (Ziemann *et al.*, 1996 ; Ilic *et al.*, 2002 ; Hanajima *et al.*, 1998) (Figure 4). Des études pharmacologiques ont validé ces résultats en démontrant que les benzodiazépines, qui agissent comme des modulateurs allostériques positifs sur les récepteurs GABA_A, augmentent l'inhibition observée par la mesure SICI (Di Lazzaro *et al.*, 2000, 2005a, b ; Ilić *et al.*, 2002). Toutefois, de plus récentes études ont

permis de mettre en lumière que la SICI possèdent deux phases d'inhibition physiologiquement distinctes dépendamment de l'intervalle inter-stimulus (ISI). En fait, la SICI à un ISI entre 2 et 4 ms est associé avec une activité des récepteurs synaptiques GABA_A, (Zieman *et al.*, 1996 ; Ilić *et al.*, 2002 ; Hanajima *et al.*, 1998) mais la SICI avec un ISI de 1 ms ou moins demeure encore incomprise. Certains auteurs suggèrent que l'inhibition qui est observée refléterait également une activité GABAergique, mais générée par différents mécanismes (Fisher *et al.*, 2002 ; Roshan *et al.*, 2003). La fidélité de la mesure SICI est considérée comme bonne et elle possède un CCI entre 0.83-0.91 (Ngomo *et al.*, 2012)

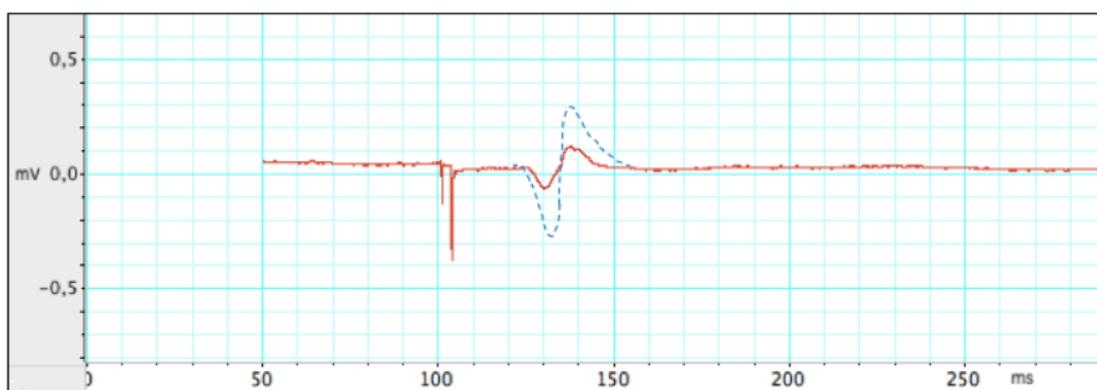


Figure 5. Démonstration de la mesure SICI

L'amplitude des PÉM produits dans la mesure SICI (ligne rouge pleine) est superposée à l'amplitude des PÉM acquis par stimulation simple (ligne bleue pointillée).

L'inhibition intracorticale à intervalle long

L'inhibition intracorticale à intervalle long (LICI: *long interval intracortical inhibition*) est également une technique de double stimulation permettant d'étudier l'inhibition intracorticale post-synaptique (Valls-Sole *et al.*, 1992 ; McDonnell *et al.*, 2006). La LICI consiste à administrer deux TS consécutifs avec un intervalle entre 50 et 220 ms (Claus *et al.*, 1992). Contrairement à la SICI, la LICI utilise deux stimuli d'intensité identique excédent le rMT, ce qui engendre deux PÉM, le deuxième PÉM étant d'ampleur considérablement réduite comparativement au premier. Il est alors possible que comparer l'amplitude des deux PÉM de cette mesure pour quantifier l'inhibition (Wassermann *et al.*, 2008). Les études ont démontré que ce type d'inhibition, plus lente, serait médiée par les récepteurs GABA_B localisés au niveau post-synaptique (McDonnell *et al.*, 2006). Comme l'appuie une étude pharmacologique, le baclofène, un agoniste spécifique des récepteurs

GABA_B, augmente la LICI (McDonnell *et al.*, 2006 ; Werhahn *et al.*, 1999) (Figure 5). Cette mesure est généralement administrée avec un ISI de 100 ms ou de 220 ms. Toutefois, bien que les mécanismes mesurés par la LICI à 100 ms soient relativement bien connus, ceux mesurés par la LICI 220 ms demeure plus confus. En fait, des études contradictoires ont montré que la LICI à 220 ms peut entraîner soit une réduction de l'amplitude des PÉM (Caux-Dedeystère *et al.*, 2014), une augmentation des PÉM (Cash *et al.*, 2010) ou une absence de changement dans l'amplitude des PÉM (Caux-Dedeystère, 2015). La fidélité de cette mesure est évaluée comme excellente ($\alpha = 0.93$) (Farzan *et al.*, 2010).

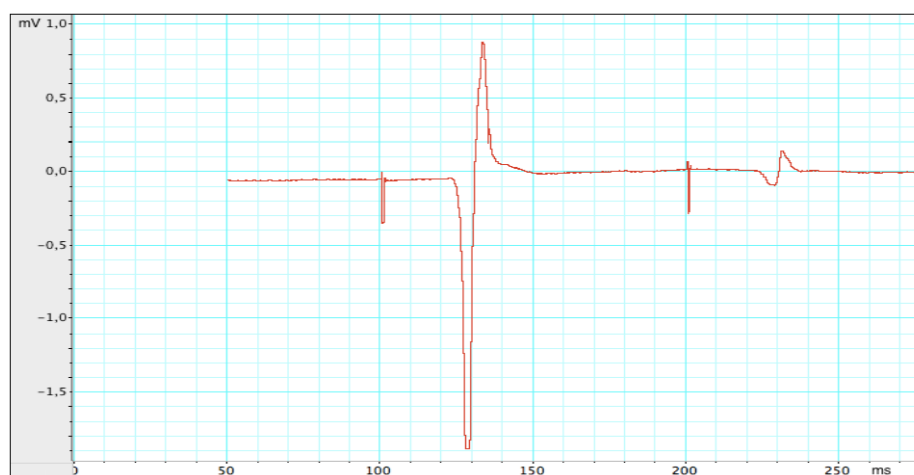


Figure 6. Démonstration de la mesure LICI

La facilitation intracorticale

La facilitation intracorticale (ICF: *intracortical facilitation*) est administrée avec le même protocole que la SICI, mais avec un ISI variant entre 10 et 25 ms entre le CS et le TS. Les PÉM produits par la ICF sont de plus grandes amplitudes que ceux obtenus par l'administration d'un TS seul, d'où la dénomination de l'effet facilitateur (Kujirai *et al.*, 1993). En comparant l'amplitude des PÉM de la ICF aux PÉM préalablement acquis avec le TS seul, il est possible de calculer l'effet de la ICF. Bien que la physiologie de la ICF soit moins bien comprise que celle de la SICI et de la LICI, les études pharmacologiques suggèrent que l'effet facilitateur observé soit médié par les récepteurs *N*-méthyl-D-aspartique glutamatergiques (NMDA) (Figure 6). En effet, des antagonistes des récepteurs NMDA diminuent l'effet de la ICF (Ziemann *et al.*, 1998a). L'ICF reflète aussi la contribution des effets résiduels des récepteurs GABA_A (Hanajima *et al.*, 1998b). ; Stagg

et al., 2011b). Toutefois, sa stabilité test-retest est évaluée à faible ($r = -.159$) (Hermesen *et al.*, 2016).

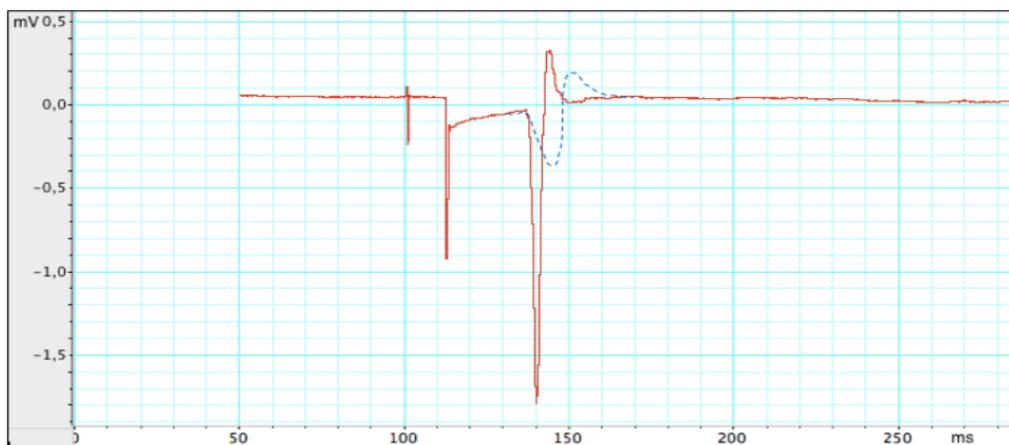


Figure 7. Démonstration de la mesure ICF

L'amplitude des PÉM produits par la mesure ICF (ligne rouge pleine) est superposée à l'amplitude des PÉM acquis stimulation simple (ligne bleue pointillée).

La SMT est ainsi utilisée dans notre étude pour obtenir des données neurophysiologiques sur les mécanismes glutamatergiques et GABAergiques en caractérisant le fonctionnement des récepteurs GABA_A, GABA_B et *NMDA* chez nos participants. Mises en relation avec les données SRM et neuropsychologiques, ces mesures nous permettent ainsi de répondre à notre objectif spécifique II et III.

1.6.2. La spectroscopie par résonance magnétique

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est une technique non invasive nous permettant d'obtenir des informations sur le métabolisme cérébral. Cette technique utilise les propriétés de résonance des atomes placés dans un champ magnétique (CM). Plus spécifiquement, la SRM interagit avec les noyaux d'atomes d'hydrogène chargés positivement contenus dans les molécules (protons) en émettant un CM et des radiofréquences. En fait, lorsque les protons sont en présence du CM de la SRM, leurs « spins » nucléaires, définis comme la résultante des moments cinétiques des protons d'un atome, prennent une orientation par rapport au CM. On parle alors d'alignement des spins nucléaires. Cet alignement de protons est rompu lors de l'émission d'une onde radio à la fréquence de résonance (mesurée en Hertz), ce qui fait basculer certains spins. Après l'excitation induite par l'onde, les spins reviennent à leur état initial en fonction de deux

composantes; la composante d'interaction spins-atomes (influencée par le déplacement des électrons des atomes voisins) et la composante d'interaction spins-spins (influencée par le déplacement des électrons des spins voisins). La période durant laquelle les spins reviennent à leur état initial se nomme le temps de relaxation. La SRM associe un nombre quantique en fonction du temps de relaxation et produit ainsi un spectre en ppm (partie par million). À partir de ce spectre, il sera ainsi possible de déterminer le « déplacement chimique » en calculant le delta, exprimé en ppm de la valeur du CM. Le déplacement chimique se définit comme un changement dans la fréquence de résonance des protons qui composent divers composés chimiques. Ainsi, la valeur du déplacement chimique des protons permet de définir leurs environnements chimiques et ainsi d'identifier les composés chimiques selon leur groupe (Tognarelli, 2015 ; Lafont, 2019 ; Portnov, 2018).

En imagerie *in vivo*, la SRM utilise la résonance magnétique des protons contenus dans les molécules d'eau, le constituant le plus abondant de la matière organique, comme valeur de référence pour calculer le déplacement chimique des métabolites. Puisque les molécules d'eau contiennent des atomes d'hydrogène, la SRM applique un supprimeur du signal de l'eau pour l'éliminer du spectre. Ensuite, la SRM à un site unique sélectionne un seul voxel (un pixel en 3D), soit un seul site du cerveau, dans son analyse. À l'intérieur du voxel sélectionné, la spectroscopie analyse la composition des fréquences dans le spectre enregistré. Le rapport entre les pics des métabolites dans le spectre permet ainsi de caractériser les métabolites présents dans les différents tissus du cerveau tels que la matière blanche, grise et le LCR. Il est donc nécessaire d'obtenir des images anatomiques par imagerie par résonance magnétique (IRM) avant de procéder à la sélection d'un voxel. La SRM donne accès à un certain nombre de mesures biochimiques permettant l'identification, la quantification de concentration et l'étude cinétique du métabolisme de plusieurs composés organiques phosphorés (nucléotides, ions phosphate, composés de la glycolyse, créatine P, phospholipides, phosphatidyl-choline, phosphatidyl-éthanolamine, acides aminés, glutamine, neuromédiateurs et GABA) (Tognarelli, 2015 ; Lafont, 2019 ; Portnov, 2018).

Des études se sont intéressées à la reproductibilité des mesures de GABA émises par la SRM. La fidélité test-retest de cette mesure de GABA est estimée à modéré (CCI = 0.5) (Baeshen *et al.*, 2019). Il est également important de noter que ces dernières ont révélé que les concentrations SRM de GABA varient légèrement en fonction des régions corticales ciblées; le coefficient de variation (CV) diffère entre 3,2 et 11,91% selon les régions corticales mesurées (Wijtenburg *et al.*, 2013 ; Dyke *et al.*, 2017).

Dans notre étude, la SRM est utilisée pour quantifier la concentration du métabolite GABA dans la matière blanche et grise du cortex visuel de nos participants, la SRM ne prenant pas en compte la quantité de GABA (considérée comme non significative) dans le LCR (Edden *et al.*, 2011). Mises en relation avec les données SMT et neuropsychologiques, ces mesures nous permettent ainsi de répondre à notre objectif spécifique II et III.

1.6.3. Description des questionnaires neuropsychologiques

Une série de questionnaires neuropsychologiques est administrée afin de caractériser la symptomatologie TSA, les fonctions exécutives et adaptatives de nos participants. Ces données, mises en relation avec les données SMT et SRM, nous permettent de répondre à notre objectif spécifique II. Les questionnaires administrés sont les suivants :

- **BRIEF (*Behavior Rating Inventory of Executive Function*)** : le BRIEF est un questionnaire utilisé pour évaluer les comportements associés aux déficits des fonctions exécutives qui caractérisent la DI. Le BRIEF permet d'établir un portrait des fonctions cognitives selon 8 échelles : inhibition, flexibilité, contrôle émotionnel, initiation, organisation matérielle, mémoire de travail, planification/organisation, contrôle. Ce questionnaire est auto-administré pour les adultes sans DI et effectué par les proches/tuteurs pour les enfants ou adultes avec une DI. La cohérence interne est élevée pour l'échelle globale des fonctions exécutives (EGFE) ($\alpha = 0.96$) et de modérée à élevée pour les échelles cliniques ($\alpha = 0.72-0.96$). La fiabilité inter-évaluateurs est forte entre les notations de l'échelle globale des fonctions exécutives (EGFE) et la notation sur le formulaire BRIEF Parent ($r = 0,56$) (Gioi *et al.*, 2000). Une bonne validité conceptuelle

- (validité convergente et discriminante) a aussi été démontré pour évaluer le TDA/H (Mahone *et al.*, 2002).
- **ABC-C (*Aberrant Behavior Checklist-Community*)** : l'ABC-C est un questionnaire qui évalue la sévérité des comportements anormaux des individus non institutionnalisés atteints de DI. Ce questionnaire évalue les problèmes de comportement en établissant un score selon six domaines différents; irritabilité, léthargie, retrait social, langage inapproprié, hyperactivité et comportement stéréotypé. Il établit également un score total pour l'ensemble des catégories. Il est répondu par un proche/tuteur de l'adulte ou de l'enfant atteint de DI. La version française du questionnaire a démontré une bonne fidélité ($\alpha = 0.96$) et une bonne validité conceptuelle (validité convergente et discriminante) pour évaluer les comportements anormaux chez les enfants et les adultes atteints de DI, notamment chez le SXF (Paribello *et al.*, 2010 ; Berry-Kravis *et al.*, 2008 ; Jacquemont *et al.*, 2011 ; Rojahn *et al.*, 2013).
 - **SQC (*Social Communication Questionnaire*)** : Le SQC est utilisé pour dépister les comportements associés au TSA chez les individus de plus de 4 ans. Le SQC permet de détecter des comportements associés au TSA selon trois catégories distinctes : les relations sociales, la communication et les comportements restreints, stéréotypés et répétitifs. Il est répondu par un proche/tuteur. Il a été évalué comme ayant une cohérence interne excellente ($\alpha = 0.90$), une bonne fidélité (stabilité test-retest adéquate ($r = 0.76$)) et une bonne validité de construit supportée par la corrélation significative (coefficient entre 0.55 et 0.71) entre le SCQ et l'ADI-R (Chandler *et al.*, 2007 ; Hogrefe, 2014 ; Volkmar *et al.*, 2014). Il a également été validé auprès de la population du SXF (Hall *et al.*, 2010).
 - **WEISS (*Weiss symptom record*)** : Le WEISS est un questionnaire auto-administré utilisé pour recueillir, auprès des adultes sans DI, des informations concernant plusieurs troubles psychiatriques y compris les troubles d'apprentissage, troubles de développement et les troubles de la personnalité grâce à un inventaire systématique de symptômes. Cependant, ce questionnaire est non-validé pour ses qualités psychométriques. (Canadian ADHD Resource Alliance, 2014).

- ABAS-II (Système d'évaluation du comportement adaptatif) : L'ABAS-II est un questionnaire répondu par le proche/tuteur de l'enfant ou l'adulte qui permet d'évaluer le lien entre les comportements adaptatifs, l'intelligence et le rendement scolaire mesurés par l'Échelle d'intelligence de Wechsler. Il évalue les trois domaines généraux du comportement adaptatif (conceptuel, social, pratique) et fournit un score global du comportement adaptatif, le *General Adaptive Composite* (GAC). Il est utilisé pour évaluer la DI, les troubles d'apprentissage, le TDA/H, le TSA, analyser les réactions d'un individu aux exigences de la vie de tous les jours et évaluer les habiletés des adultes à vivre de façon autonome. Une bonne validité conceptuelle (validité convergente et discriminante), une bonne cohérence interne ($\alpha = 0.86$) et un coefficient de fidélité entre 0,97 et 0,99 ont été démontrés pour évaluer les comportements adaptatifs (Harrison & Oakland, 2003).

2. MÉTHODE

2.1. Recrutement et échantillon

Afin de réaliser cette étude, trois populations ont été ciblées pour constituer trois groupes expérimentaux: un groupe d'individus atteints du SXF ($n = 20$; M âge = 29,82 ; $\bar{E}-T = 10,95$; 3 femmes ; 17 hommes), un groupe d'individus atteints de la NF-1 ($n = 14$; M âge = 22,86 ; $\bar{E}-T = 10,70$; 8 femmes ; 6 hommes) et un groupe d'individus contrôles sans condition neurologique ($n = 21$; M âge = 23,32 ; $\bar{E}-T = 7,90$; 10 femmes ; 11 hommes). Une taille d'échantillon de $n = 55$ a été fixée comme objectif, en vue de détecter une taille d'effet modérée ($f = 0.43$), dans 80% des cas avec un alpha de 0.05. Les individus atteints du SXF ont été recrutés par l'entremise de la clinique du X fragile du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS), par la référence du Dr François Corbin, directeur de la clinique. Concernant les participants atteints de la NF-1, le recrutement s'est effectué en partie par la référence des patients de la clinique de la NF-1 du CHUS, dirigée par le Dr Pascale Maurice, ainsi que par l'entremise d'annonces publiques envoyées à l'Association de la Neurofibromatose du Québec. Cette approche nous a permis de recruter des participants atteints de la NF-1 vivant dans la région de l'Estrie et de la Montérégie, mais qui ne sont pas nécessairement des patients de la clinique NF-1 du CHUS. Les individus faisant partie du groupe contrôle ont été recrutés grâce à des annonces affichées au CHUS.

2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion pour participer à l'étude sont d'être âgés entre 7 et 55 ans, d'avoir un diagnostic génétique de l'une des deux conditions étudiées (SXF ou NF-1) ou de n'avoir aucun trouble neurologique ou psychiatrique pour participer en tant que contrôle. Un autre critère d'inclusion important était d'être capable de comprendre et suivre les consignes de l'équipe de recherche pour le déroulement sécuritaire de l'expérimentation. Les critères d'exclusion comprennent la présence d'implants métallique dans la tête, la présence d'un stimulateur cardiaque, d'un neurostimulateur, d'un implant cochléaire, d'un corps étranger métallique intra-oculaire, de particules métalliques (éclats, clips, etc.) dans le cerveau ou le cuir chevelu, de problèmes d'audition ou de sifflement dans les oreilles (acouphènes), d'un dispositif implanté de diffusion de médicaments, d'une valve de dérivation de liquide céphalorachidien, de pertes de connaissance ou de syncopes, de traumatisme crânien sévère, de maladie grave respiratoire ou cardiaque, d'être en privation de sommeil de décalage horaire ou d'avoir une consommation excessive de café, d'alcool ou de médicament. Par mesure de précaution, les femmes qui croient être enceintes ou qui cherchent à l'être sont exclues de l'étude. Également, les antécédents ou la présence d'épilepsie constituent des critères d'exclusion pour la SMT et la SRM (Lefaucheur *et al*, 2011). Une latéralité manuelle gauche ne présente pas un critère d'exclusion (à noter que deux participants sont gauchers). Finalement, les individus du groupe contrôle devaient être exempts de médication psychoactive.

2.3. Déroulement de l'étude

L'étude implique une seule visite par participant au Centre de Recherche du CHUS, d'une durée de 5 heures. Les participants complètent un formulaire de consentement et des documents relatifs aux critères d'inclusion et d'exclusion à l'étude. Par la suite, la visite se divise en trois volets, dont l'ordre est le suivant : 1) questionnaires neuropsychologiques (45 minutes), 2) séance de SMT (45 minutes), 3) session de SRM (environ 40 minutes).

2.4. Description détaillée du protocole SMT

Une fois le participant confortablement installé sur la chaise d'expérimentation, l'administrateur colle les électrodes de l'EMG sur la main droite du participant, puisque la majorité des individus ont une latéralisation manuelle droite dominante. Les électrodes sont

disposées de cette façon : l'électrode de mise à terre (« *ground* ») est collée sur l'intérieur de l'avant-bras, la cathode sur la première jointure de l'index et l'anode sur le premier muscle interosseux dorsal de la main (Figure 8). Ensuite, des lunettes permettant au neuronavigateur de repérer la position de la tête par rapport à celle du filament de stimulation sont mises par le participant (Figure 9). Un oreiller est installé sur les genoux afin de faciliter le relâchement des avant-bras et améliorer le confort. Puis, l'administrateur trouve la région de réponse maximale (« *hot spot* ») du participant, laquelle correspond à la région du M1 de l'hémisphère gauche qui répond à la stimulation par des PÉM de la façon la plus constante. Une fois le site de stimulation établi, les données de positionnement sont enregistrées dans le neuronavigateur afin d'avoir accès, avec précision et justesse, à la position exacte du site de stimulation qui sera utilisé pour l'entièreté du protocole. Par la suite, le rMT est établi; valeur à partir de laquelle il est possible de calculer le CS (70% du rMT) et le TS (environ 120% du rMT). La prise de mesures SMT peut ensuite débuter. Pour chacune des mesures, 15 PÉM sont acquis, à l'exception des données de la courbe de recrutement (« *input-output curve* ») où 5 PÉM sont acquis par niveau d'intensité. Les différentes mesures sont acquises dans le même ordre pour l'ensemble des participants (ANNEXE 1 : protocole TMS). Après l'acquisition de l'ensemble des mesures, les électrodes EMG, l'oreiller et les lunettes de neuronavigation sont retirés. Les données sont acquises avec une SMT de type Magstim BiStim-2 avec un filament de stimulation de 70mm en forme de 8, le neuronavigateur est opéré par le logiciel Brainsight version 2.2.12 et les données EMG sont enregistrées avec le logiciel Labchart version 4.

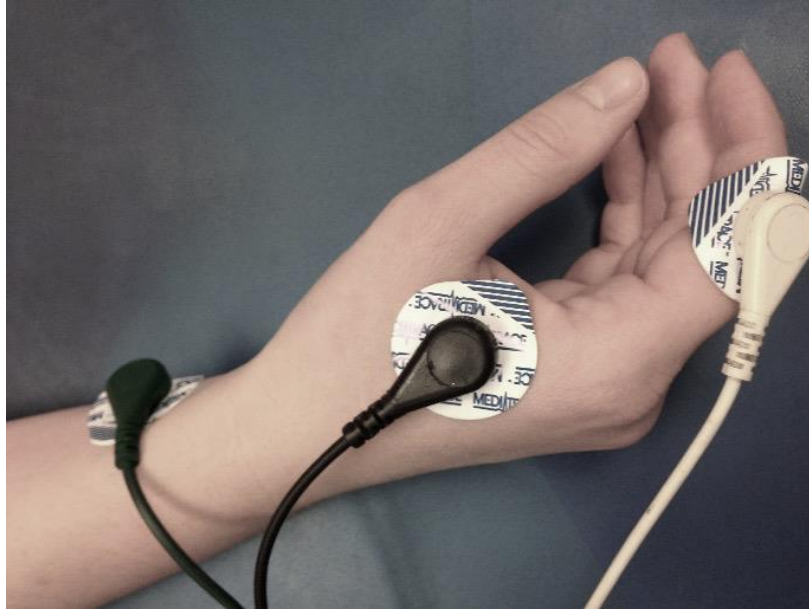


Figure 8. Électrodes installées sur la main droite au premier muscle interosseux dorsal
(Morin-Parent, 2017)



Figure 9. Lunettes de neuronavigation avec marqueurs détectables.
(Morin-Parent, 2017)

2.5. Description détaillée du protocole SRM

Avant de procéder à la séance SRM, les participants sont informés des différentes consignes à suivre et la présence de contre-indications à la SRM est vérifiée. Les participants enfilent une combinaison de vêtements adaptés pour l'examen médical afin de s'assurer que les vêtements soient faits de matériaux n'interagissant pas avec le CM de la SRM. Un technicien en radiologie installe le participant sur le lit d'examen et immobilise sa tête à l'aide de coussins. Il remet également au participant des écouteurs pour pouvoir

communiquer avec lui durant l'examen et atténuer le bruit de l'appareil. Lorsque le participant est installé confortablement, le technicien fait glisser le lit d'examen à l'intérieur de l'IRM. Le technicien en radiologie s'assure du bon déroulement de l'examen et il questionne le participant sur son état pour s'assurer que celui-ci se porte toujours bien durant l'examen. Après la complétion de l'examen, le technicien rejoint le participant, fait glisser le lit d'examen hors de l'IRM et il l'aide à descendre du lit. Pour terminer, le participant est questionné sur la présence d'effets secondaires (mal de tête, étourdissements, nausée) et ceux-ci seront notés.

Les séquences suivantes sont ensuite acquises avec un appareil de résonance magnétique *3T Phillips Ingenia* :

- (i) *SmartBrain sequence*;
- (ii) *MPR Smart Brain sequence*;
- (iii) *Patient aligned MPR AWPLAN SMARTPLAN TYPE BRAIN sequence*;
- (iv) *T1-weighted MP-RAGE sequence*;
- Dimension : 1 mm *isotropic voxel* ; *echo time* : 1 ms ; *flip angle* : 90 ; *matrix* : 240 mm x 240 ; *slices* 180 *slices*
- (v) *SV MEGA PRESS sequence*.
- Dimension : [30, 20, 30] mm ; volume : 18 mL ; position : [20.3, 69.1, 5.5] mm ; angulation [-27.4, -20.2, -38.9] deg ; CoRegVer : 180718

2.6. Analyses des données recueillies

2.6.1. Traitement des données des questionnaires neuropsychologiques

D'abord, les données obtenues par les questionnaires neuropsychologiques ont été comptabilisées et interprétées selon leurs manuelles respectifs. Les différents scores normalisés obtenus ont été comptabilisés dans une base de données *Excel*.

2.6.2. Traitement des données SMT

Pour les données acquises avec la SMT, elles ont été exportées avec le logiciel *Lab Chart V4*. Les données acquises par l'EMG ont été inspectées et rejetées si elles étaient contaminées par une activité musculaire dans la fenêtre de temps de 100 ms précédant

l'impulsion SMT. L'amplitude du pic maximum au pic minimum des PÉM émis par le TS (PÉM de base), la SICI, la LICI, la ICF et pour chaque niveau d'intensité de la *I/O curve* (100, 110, 120, 130, 140 et 150 % du rMT), a été calculée (en microvolt) dans chacun des essais pour chaque participant. Ces valeurs ont été exportées dans la base de données *Excel*. Ensuite, les valeurs des PÉM des mesures SICI et ICF ont été normalisées sur les valeurs des PÉM de base acquis au début du protocole SMT pour chaque participant. Pour la mesure LICI, l'amplitude des deuxièmes PÉM a été divisée par l'amplitude des premiers PÉM émis par la mesure LICI dans chaque essai. La CSP a été calculée comme la durée de temps, en millisecondes, entre le début du PÉM et le retour de l'activité EMG normale. Puis, des moyennes regroupant les valeurs des 15 essais dans les mesures suivantes ont été calculées pour chaque participant; rMT, PÉM de base, SICI et ICF/PÉM de base, 2^e PÉM LICI/1^{er} PÉM/LICI et durée CSP). De plus, pour chaque participant, des moyennes ont également été calculées avec les 5 essais des différents niveaux d'intensité de la *I/O curve*.

2.6.3. Traitement des données SRM

Pour les données obtenues avec la SRM, la séquence d'IRM anatomique (T1) a été convertie par le logiciel *MRIConvert 235.Windows* pour chacun des participants afin de permettre l'utilisation de ces images par le logiciel *MATLAB*. Une fois converties, les séquences SRM ainsi que la T1 ont été traitées par le logiciel *MATLAB R2016b*, utilisant le *toolbox* Gannet pour déterminer les proportions relatives de matière grise, de matière blanche et de LCR dans les voxels de chaque participant indépendamment. Un spectre de différences a été généré pour chaque participant (sur résonance-hors résonance). Les intégrales des pics de GABA, de glutamine et de créatine totaux ont été automatiquement calculées en utilisant un ajustement linéaire de la ligne de base et des ajustements gaussiens aux pics. Ces valeurs, pour chaque métabolite, ont été exportées sous format PDF (Figure 10 et 11) et comptabilisées dans la base de données *Excel*.

Finalement, toutes les données (scores des questionnaires neuropsychologiques, SMT et SRM) ont été importées dans une base de données dans le logiciel *IBM SPSS Statistics Data Editor* pour pouvoir effectuer les différents tests statistiques quantitatifs.

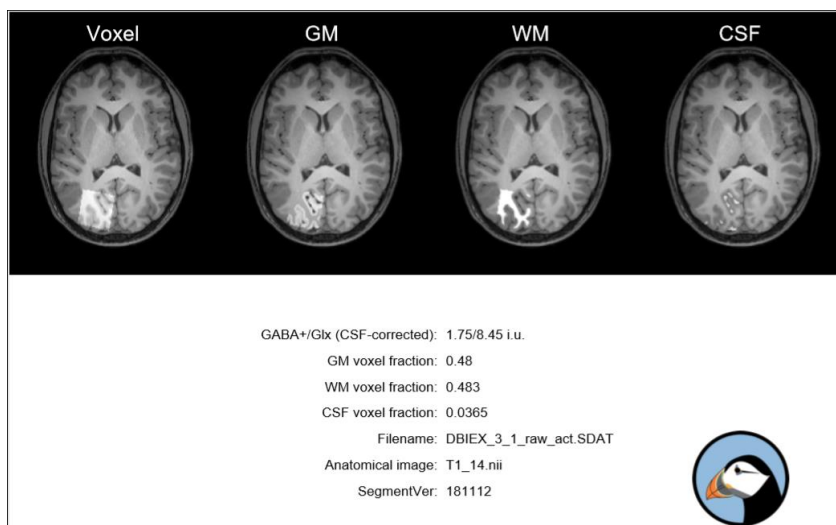


Figure 10. Exemple des valeurs obtenues à la suite du traitement des données SRM dans Gannet (en PDF).

Exemple des valeurs liées à la composition d'un voxel obtenues à la suite du traitement dans Gannet.

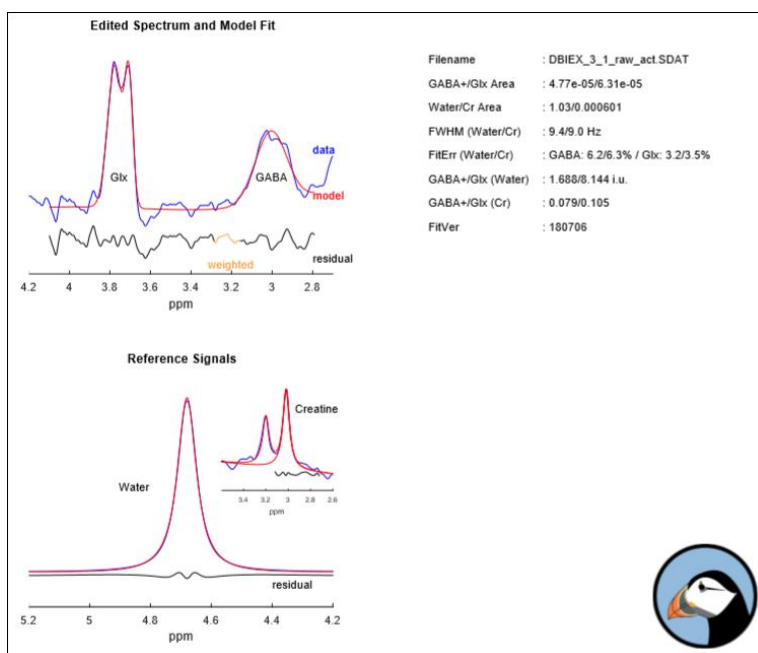


Figure 11. Exemple des valeurs obtenues à la suite du traitement des données SRM dans Gannet (en PDF).

Exemple des spectres (ppm) des différents métabolites obtenus à la suite du traitement dans Gannet.

2.6.4. Analyses statistiques

2.6.4.1. Analyses statistiques en lien avec l'objectif spécifique I

Afin de dresser les portraits neuropsychologiques des groupes de notre échantillon, des statistiques descriptives, des analyses de variances (ANOVA ou ANOVA de Welch) à échantillons indépendants avec comme facteur le groupe, des tests-t et des analyses de Khi-2 ont été effectués pour chacun des questionnaires neuropsychologiques administrés avec un seuil de signification considéré était $p < 0.05$ (*two-tails*).

2.6.4.2. Analyses statistiques en lien avec l'objectif spécifique II

Pour caractériser le fonctionnement des récepteurs glutamatergiques et GABAergiques, des analyses ANOVA (ANOVA ou ANOVA de Welch), à échantillons indépendants avec comme facteur le groupe, ont été effectuées pour comparer les différentes mesures obtenues avec la SMT entre chaque groupe. Le seuil de signification considéré était $p < 0.05$ (*two-tails*). Afin de compléter l'investigation des profils neurophysiologiques de nos échantillons, des analyses ANOVA (ANOVA ou ANOVA de Welch), à échantillons indépendants avec comme facteur le groupe, ont été effectuées pour comparer les différentes mesures obtenues avec la SRM entre chaque groupe. La concentration de GABA brute a été corrigée par rapport à la quantité de matière grise et blanche dans les voxels de chaque participant. Il est à souligner que la séquence SRM (*MEGA PRESS*) ne prend pas en compte le GABA contenu dans le LCR puisqu'elle considère sa concentration comme minime. Des analyses ANOVA de Welch, à échantillons indépendants avec comme facteur le groupe, ont par la suite été effectuées pour comparer les valeurs des concentrations de GABA, corrigées à la composition des voxels, entre chaque groupe.

2.6.4.3. Analyses statistiques en lien avec l'objectif spécifique III

Des corrélations de *Pearson* ont été effectuées entre les différentes valeurs SMT et SRM dans tous les groupes confondus pour mettre en relation les données portant sur le fonctionnement des récepteurs GABAergiques avec celles mesurant la concentration du neurotransmetteur GABA. Le seuil de signification considéré était $p < 0.05$ (*two-tails*). Nous avons ensuite effectué des transformations *Fisher* avec les coefficients des corrélations obtenues, représentant les relations entre ces deux mesures GABAergiques,

afin de mesurer la significativité des différences entre les coefficients de corrélation. Finalement, des régressions ont été effectuées avec les différentes données SMT et SRM afin de prédire les différences entre les scores obtenus dans les différents questionnaires neuropsychologiques de notre échantillon.

3. RÉSULTATS

3.1. Description de l'échantillon

L'échantillon de cette étude compte 55 personnes. Le groupe XF comprend 3 femmes (M âge = 33,33, $\acute{E}-T$ = 12,34) et 17 hommes (M âge = 26,30, $\acute{E}-T$ = 9,35), le groupe NF-1 comprend 8 femmes (M âge = 30,88, $\acute{E}-T$ = 14,08) et 6 hommes (M âge = 14,83, $\acute{E}-T$ = 7,31) et le groupe contrôle comprend 10 femmes (M âge = 26,14, $\acute{E}-T$ = 10,70) et 11 hommes (M âge = 20,50, $\acute{E}-T$ = 5,10).

L'entièreté des participants du groupe XF possédait un diagnostic de DI, un seul participant du groupe NF-1 présentait une DI et aucun parmi le groupe contrôle. Parmi les participants du groupe XF, 7 prennent des antipsychotiques, 6 des antidépresseurs, 1 des régulateurs de la glande thyroïde, 3 des psychostimulants et 2 des anovulants. Dans le groupe NF-1, 5 prennent des psychostimulants, 4 des régulateurs de la glande thyroïde et 2 des antiépileptiques. Deux participantes du groupe contrôle prennent des anovulants. Afin de prendre en compte l'influence que peuvent avoir ces différentes médications dans les résultats obtenus, nous avons effectué l'ensemble des analyses avec et sans les participants médicamenteux, à l'exception des anovulants, qui n'influencent pas les mécanismes centraux à l'étude. Ces analyses excluaient 9 participants NF-1 et 7 participants XF.

CARACTÉRISTIQUES	XF N = 20	NF1 N = 14	CONTRÔLES N = 21
ÂGE EN ANNÉES (MOYENNE, ÉCART TYPE)	29.82 ; 10.85	22.86 ; 10.70	23.32 ; 7.90
GENRE			
HOMME	17 (85%)	6 (43%)	11 (52%)
FEMME	3 (15%)	8 (57%)	10 (48%)
DIAGNOSTIC CONCOMITANT			
DI	20 (100%)	1 (7%)	0 (0%)
MÉDICATION			
ANTIDÉPRESSEUR(S)	6 (30%)	—	—
ANTIPSYCHOTIQUE(S)	7 (35%)	—	—
PSYCHOSTIMULANT(S)	3 (15%)	5 (36%)	—
RÉGULATEUR(S) THYROÏDE	1 (5%)	4 (29%)	—
ANTIÉPILEPTIQUE(S)	—	2 (14%)	—
ANOVULANTS	2 (10%)		2 (10%)

Tableau 2. Caractéristiques de l'échantillon

3.2. Résultat en lien avec l'objectif spécifique I

BRIEF

Le questionnaire BRIEF a été administré à 27 participants de notre échantillon ($F = 11$, $H = 16$), dont 14 questionnaires ont été répondus par les proches/tuteurs des participants du groupe XF ($F = 3$, $H = 11$), 7 par les proches/tuteurs de participants du groupe NF-1 ($F = 4$, $H = 3$) et 6 ont été auto-administrés à des participants du groupe contrôle ($F = 4$, $H = 2$). Pour l'échelle globale des fonctions exécutives (EGFE), la moyenne des scores T normalisés obtenus était de 54,71 points ($\bar{E}-T = 9,13$) pour le groupe XF, de 52,71 points ($\bar{E}-T = 8,26$) pour le groupe NF-1 et de 43,17 points ($\bar{E}-T = 8,26$) pour le groupe contrôle (tableau 3). Ces données ont été comparées dans une analyse ANOVA de Welch, démontrant que les trois groupes ont obtenu des scores significativement différents ($Statistic = 4.631$; $ddl = 2$; $p = 0,031$). Plus précisément, le groupe XF a obtenu de plus hauts scores moyens que ceux du groupe contrôle ($Std.Error = 4,166$; $p = 0,011$ XF vs contrôle). Puisque le score BRIEF est proportionnel à la sévérité de l'atteinte des fonctions exécutives, le score moyen du groupe XF témoigne d'une plus grande atteinte des fonctions exécutives que celui du groupe contrôle. Toutefois, le score moyen du groupe NF-1 ne diffère pas significativement de celui du groupe contrôle ($Std.Error = 4,750$; $p = 0,056$) et les scores moyens des deux groupes avec conditions ne diffèrent pas entre eux ($Std.Error = 3,952$; $p = 0,617$). Lorsque les participants médicamenteux ont été exclus de ces mêmes

analyses, le score moyen EGFE du groupe XF reste significativement différent du groupe contrôle. Cependant, la différence des scores moyens EGFE entre les trois groupes devient non statistiquement significative, due à la perte de puissance statistique.

GROUPE	EGFE (<i>M</i>)	<i>É-T</i>
XF	54,71	9,13
NF-1	52,71	8,26
CONTRÔLE	43,17	8,26

Tableau 3. Résultats descriptifs du questionnaire BRIEF

ABC-C

L'ABC-C a été rempli par les proches/tuteurs de 28 participants de notre échantillon ($F = 6$, $H = 22$), dont 20 participants provenant du groupe XF ($F = 3$, $H = 17$) et 8 du groupe NF-1 ($F = 3$, $H = 5$). Le groupe XF a obtenu un score global moyen de 33,60 points ($\bar{E}-T = 26,33$), alors que le groupe NF-1 a obtenu 18,88 points ($\bar{E}-T = 16,31$). Puisqu'un minimum de 20 points est requis pour affirmer la présence de comportements anormaux (Sansone, *et al.*, 2013), le groupe XF démontre une sévérité plus élevée dans la présence de comportements anormaux alors que la moyenne des scores obtenus par le groupe NF-1 ne permet pas d'affirmer la présence de ce type de comportements. L'analyse du Khi-2 nous démontre également que 12 individus du groupe XF ont obtenu un score dépassant le seuil minimum de 20 points, en comparaison avec 4 individus du groupe NF-1. La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($khi-deux = 0,233$, $ddl = 1$, $p = 0,690$). Les moyennes des cinq sous-échelles ont été effectuées : léthargie/retrait social ($M = 7,95$, $\bar{E}-T = 7,15$), irritabilité ($M = 6,84$, $\bar{E}-T = 6,13$), langage inapproprié ($M = 4,95$, $\bar{E}-T = 3,92$), hyperactivité ($M = 6,11$, $\bar{E}-T = 5,82$) et comportements stéréotypés ($M = 5,05$, $\bar{E}-T = 6,10$) pour le groupe XF et léthargie/retrait social ($M = 3,38$, $\bar{E}-T = 3,66$), irritabilité ($M = 4,88$, $\bar{E}-T = 6,01$), langage inapproprié ($M = 1,88$, $\bar{E}-T = 2,32$), hyperactivité ($M = 5,63$, $\bar{E}-T = 5,00$) et comportements stéréotypés ($M = 1,63$, $\bar{E}-T = 2,50$) pour le groupe NF-1 (tableau 4). Ces résultats sont indicatifs de l'intensité des difficultés rencontrées dans chacune des échelles évaluées (le score est proportionnel aux difficultés rencontrées). Une analyse T-Test à échantillons indépendants a relevé que les scores globaux des deux conditions ne diffèrent pas statistiquement ($p = 0,291$; $t = 1,464$), mais que le groupe XF a obtenu des sous-scores significativement plus élevés dans la sous-échelle de comportements

stéréotypés ($p = 0,031$; $t = 1,521$), manifestant ainsi une plus grande sévérité de comportements anormaux dans cette catégorie que le groupe NF-1. Cependant, les scores des autres sous-échelles ne diffèrent pas statistiquement entre les groupes. Les analyses excluant les participants médicamenteux ont démontré que les sous-échelles irritabilité ($p = 0,008$; $t = 1,649$) et léthargie ($p = 0,038$; $t = 1,689$) deviennent significativement différentes entre les groupes, le groupe XF présentant un plus haut score dans ces échelles que le groupe NF-1. Ainsi, les résultats des analyses sans les participants médicamenteux ne changent pas le sens des résultats préalablement obtenus qui démontrent que le groupe XF présente davantage de difficultés dans les sous-échelles évaluées par l'ABC-C que les individus NF-1.

GROUPE		SG	LÉTH	IRRI	LANG	HYPE	STÉR
XF	<i>M</i>	33,60	7,95	6,84	4,95	6,11	5,05
	<i>É-T</i>	26,33	7,15	6,13	3,92	5,82	6,10
NF-1	<i>M</i>	18,88	3,38	4,88	1,88	5,63	1,63
	<i>É-T</i>	16,31	3,66	6,01	2,32	5,00	2,50

Tableau 4. Résultats descriptifs du questionnaire ABC-C

Légende : score global (SG), léthargie/retrait social (LÉTH) irritabilité (IRRI), langage inapproprié (LANG), hyperactivité (HYPE) et comportements stéréotypés (STÉR)

SCQ

Pour le SCQ, il a été administré à 26 participants dans notre échantillon ($F = 5$, $H = 21$), dont 18 dans le groupe XF ($F = 2$, $H = 16$) et 8 dans le groupe NF-1 ($F = 3$, $H = 5$). La moyenne des scores totaux des participants dans le groupe XF est de 18,17 points ($\bar{E}-T = 9,08$) et de 8,63 points ($\bar{E}-T = 5,21$) dans le groupe NF-1 (tableau 5). Un score de 15 points et plus est considéré comme prédicteur d'un diagnostic de TSA et, dépassé ce seuil, le score est proportionnel à la sévérité des comportements propres au TSA (Hogrefe, 2014). Même si le score moyen du groupe XF dépasse ce seuil et témoigne d'une plus forte sévérité dans les comportements associés au TSA, un T-Test à échantillons indépendants n'a pas révélé de différence statistiquement significative entre les deux conditions ($p = 0,097$; $t = 2,757$). L'analyse du Khi-2 nous démontre également que 11 individus XF ont obtenu un score dépassant le seuil de 15 points et plus, en comparaison avec 2 individus NF-1. La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($khi\text{-deux} = 2,889$, $ddl = 1$, $p = 0,089$). Lorsque

cette analyse a été effectuée sans les participants médicamenteux, les moyennes des scores deviennent significativement différentes entre les groupes ($p = 0,026$; $t = 2,290$). Bien qu'il soit possible de suggérer qu'en excluant les participants médicamenteux de notre échantillon, nous perdons des participants dont la médication pourrait "normaliser" les comportements, renforçant ainsi les différences comportementales entre nos deux conditions, il faut néanmoins rester prudent avec ces résultats étant donné la faible puissance statistique.

GROUPE	SCORE (M)	É-T
XF	18,17	9,08
NF-1	8,63	5,21

Tableau 5. Résultats descriptifs du questionnaire SCQ

WEISS

Le questionnaire WEISS a été administré à 22 participants de notre échantillon ($F = 12$, $H = 10$), dont 14 participants du groupe NF-1 ($F = 8$, $H = 6$) et 8 participants du groupe contrôle ($F = 4$, $H = 4$). La moyenne des scores totaux est de 73,93 points ($É-T = 44,08$) pour le groupe NF-1 et de 40,00 points ($É-T = 34,32$) pour le groupe contrôle. Il est à noter que le score total du WEISS est prédictif de la sévérité des comportements associés aux troubles psychiatriques. Les moyennes des 16 sous-échelles ont été effectuées, dont les scores sont également proportionnels à la sévérité des comportements suivants: pour le groupe NF-1, inattention ($M = 11,21$, $É-T = 8,40$), hyperactivité ($M = 8,36$, $É-T = 7,88$), troubles d'opposition ($M = 5,00$, $É-T = 4,24$), troubles de conduite ($M = 1,57$, $É-T = 1,60$), anxiété ($M = 8,07$, $É-T = 6,57$), dépression ($M = 5,64$, $É-T = 5,02$), manies ($M = 1,36$, $É-T = 2,17$), habiletés sociales ($M = 6,50$, $É-T = 5,40$), psychose ($M = 0,07$, $É-T = 0,27$), abus ($M = 0,36$, $É-T = 1,08$), troubles du sommeil ($M = 5,29$, $É-T = 4,38$), troubles d'élimination ($M = 1,21$, $É-T = 3,10$), troubles alimentaires ($M = 1,21$, $É-T = 1,85$), troubles d'apprentissage ($M = 8,71$, $É-T = 6,31$), troubles du développement ($M = 5,21$, $É-T = 2,97$) et personnalité (PE) ($M = 4,14$, $É-T = 3,89$). Pour le groupe contrôle, inattention ($M = 6,38$, $É-T = 4,41$), hyperactivité ($M = 5,00$, $É-T = 6,44$), troubles d'opposition ($M = 4,75$, $É-T = 3,24$), troubles de conduite ($M = 2,63$, $É-T = 4,31$), anxiété ($M = 5,63$, $É-T = 4,90$), dépression ($M = 3,38$, $É-T = 4,57$), manies ($M = 3,38$, $É-T = 4,50$), habiletés sociales ($M = 1,13$, $É-T = 1,89$), psychose ($M = 0,13$, $É-T = 0,35$), abus ($M = 1,25$, $É-T = 2,05$), troubles

du sommeil ($M = 2,25$, $\acute{E}-T = 2,12$), troubles d'élimination ($M = 0,00$, $\acute{E}-T = 0,00$), troubles alimentaires ($M = 0,38$, $\acute{E}-T = 0,52$), troubles d'apprentissage ($M = 0,13$, $\acute{E}-T = 0,35$), troubles du développement ($M = 0,00$, $\acute{E}-T = 0,00$) et personnalité ($M = 3,63$, $\acute{E}-T = 5,10$) tableau 6). Un T-Test à échantillons indépendants a précisé que les scores globaux moyens des deux groupes ne diffèrent pas statistiquement ($p = 0,397$; $t = -1,870$). Toutefois, les scores moyens des sous-échelles suivantes diffèrent statistiquement entre les deux groupes; inattention ($p = 0,39$; $t = -1,505$), troubles de conduite ($p = 0,21$; $t = 0,832$), manies ($p = 0,011$; $t = 1,429$), abus ($p = 0,027$; $t = 1,347$), troubles du sommeil ($p = 0,050$; $t = -1,829$), troubles d'élimination ($p = 0,016$; $t = -1,099$), troubles alimentaires ($p = 0,003$; $t = -1,246$), troubles d'apprentissage ($p = 0,001$; $t = -3,809$), troubles du développement ($p = < 0,001$; $t = -4,920$). Ainsi, le groupe NF-1 témoigne d'une plus grande sévérité dans les comportements d'inattention, de troubles du sommeil, de troubles d'élimination, de troubles alimentaires, de troubles d'apprentissage et de troubles du développement, mais présente un plus faible score moyen que les contrôles pour les troubles de conduite, les manies et les abus. Les autres sous-échelles ne diffèrent pas statistiquement entre les groupes. Lorsque ces analyses ont été effectuées sans les individus médicamenteux, les sous-échelles d'inattention, de troubles de conduite et d'abus deviennent non significativement différentes entre les groupes, reflétant potentiellement une perte de puissance statistique.

GROUPE	NF-1		CONTRÔLE	
	<i>M</i>	<i>É-T</i>	<i>M</i>	<i>É-T</i>
ST	73,93	44,08	40,00	34,32
INA	11,21	8,40	6,38	4,41
HYP	8,36	7,88	5,00	6,44
TO	5,00	4,24	4,75	3,24
TC	1,57	1,60	2,63	4,31
AN	8,07	6,57	5,63	4,90
DÉ	5,64	5,02	3,38	4,57
MA	1,36	2,17	3,38	4,50
HS	6,50	5,40	1,13	1,89
PS	0,07	0,27	0,13	0,35
AB	0,36	1,08	1,25	2,05
TS	5,29	4,38	2,25	2,12
TÉ	1,21	3,10	0,00	0,00
TAL	1,21	1,85	0,38	2,12
TAP	8,71	6,31	0,13	0,35
TD	5,21	2,97	0,00	0,00
PÉ	4,14	3,89	3,63	5,10

Tableau 6. Résultats descriptifs du questionnaire WEISS

Légende : score total (ST), inattention (INA), hyperactivité (HYP), troubles d'opposition (TO), troubles de conduite (TC), anxiété (AN), dépression (DÉ), manies (MA), habiletés sociales (HS), psychose (PS), abus (AB), troubles du sommeil (TS), troubles d'élimination (TÉ), troubles alimentaires (TAL), troubles d'apprentissage (TAP), troubles du développement (TD) et personnalité (PE)

ABAS-II

Le questionnaire ABAS-II a été administré à 25 participants de notre échantillon ($F = 5$, $H = 20$), dont 18 participants du groupe XF ($F = 3$, $H = 15$) et 7 participants du groupe NF-1 ($F = 2$, $H = 5$). Les scores normalisés moyens des trois domaines généraux du comportement adaptatif sont de 68,32 points ($\bar{E}-T = 18,57$) pour la composante conceptuelle, de 73,84 points ($\bar{E}-T = 16,60$) pour la composante sociale, de 72,08 points ($\bar{E}-T = 23,86$) pour la composante pratique et de 73,12 points ($\bar{E}-T = 22,74$) pour le "General Adaptive Composite (GAC)" dans le groupe XF. Pour le groupe NF-1, les scores normalisés moyens des trois domaines généraux du comportement adaptatif sont de 79,29

points ($\bar{E}-T = 20,58$) pour la composante conceptuelle, de 82,86 points ($\bar{E}-T = 15,92$) pour la composante sociale, de 83,29 points ($\bar{E}-T = 20,39$) pour la composante pratique et de 87,29 points ($\bar{E}-T = 21,38$) pour le "*General Adaptive Composite (GAC)*" dans le groupe XF (tableau 7). Les scores obtenus avec le questionnaire ABAS-II sont proportionnels avec les comportements adaptatifs. Un T-Test à échantillons indépendants a précisé que les scores moyens des composantes ne diffèrent pas entre les groupes à l'exception du *GAC* ($p = 0,050$; $t = -2,072$). En fait, le groupe NF-1 a obtenu un score moyen plus élevé que le groupe XF et donc de meilleurs comportements adaptatifs globaux. Lorsque nous avons effectué cette analyse sans les participants médicamenteux, les scores moyens du *GAC* deviennent non significativement différents entre les groupes ($p = 0,807$; $t = -1,686$), illustrant une perte de puissance statistique.

GROUPE	XF		NF-1	
	<i>M</i>	$\bar{E}-T$	<i>M</i>	$\bar{E}-T$
GAC	73,12	22,74	87,29	21,38
CON	68,32	18,57	79,29	20,58
SOC	73,84	16,60	82,86	15,92
PRA	72,08	23,86	83,29	20,39

Tableau 7. Résultats descriptifs du questionnaire ABAS-II

QUESTIONNAIRES	XF	NF1	CONTRÔLES
BRIEF			
NOMBRE DE RÉPONDANTS (N)	14	7	6
SCORE EGFE (MOYENNE ; ÉCART TYPE)	54.71 ; 9.13	52.71 ; 8.26	43.17 ; 8.26
DIFFÉRENCE ENTRE LES SCORES MOYENS (ANOVA)	statistic = 4.631 ; ddl = 2 ; p = 0.031		
DIFFÉRENCE EXCLUANT LES RÉPONDANTS MÉDICAMENTÉS	statistic = 2.932 ; ddl = 2 ; p = 0.114		
ABC-C			
NOMBRE DE RÉPONDANTS (N)	20	8	
SCORE GLOBAL (MOYENNE ; ÉCART TYPE)	33.60 ; 26.33	18.88 ; 16.31	
DIFFÉRENCE ENTRE LES SCORES MOYENS (T-TEST)	p = 0.291 ; t = 1.464		
DIFFÉRENCE EXCLUANT LES RÉPONDANTS MÉDICAMENTÉS	P = 0.095 ; t = 1.570		
SCQ			
NOMBRE DE RÉPONDANTS	18	8	
SCORE SCQ (MOYENNE ; ÉCART TYPE)	18.17 ; 9.08	8.63 ; 5.21	
DIFFÉRENCE ENTRE LES SCORES MOYENS (T-TEST)	p = 0.097 ; t = 2.757		
DIFFÉRENCE EXCLUANT LES RÉPONDANTS MÉDICAMENTÉS	p = 0.095 ; t = 1.570		
WEISS			
NOMBRE DE RÉPONDANTS		14	8
SCORE GLOBAL (MOYENNE ; ÉCART TYPE)		73.93 ; 44.08	40.00 ; 34.32
DIFFÉRENCE ENTRE LES SCORES MOYENS (T-TEST)		p = 0.397 ; t = -1.870	
DIFFÉRENCE EXCLUANT LES RÉPONDANTS MÉDICAMENTÉS		p = 0.438 ; t = -1.210	
ABAS-II			
NOMBRE DE RÉPONDANTS	18	7	
SCORE GLOBAL GAC (MOYENNE ; ÉCART TYPE)	73.12 ; 22.74	87.29 ; 21.38	
DIFFÉRENCE ENTRE LES SCORES MOYENS (T-TEST)	p = 0.050 ; t = -2.072		
DIFFÉRENCE EXCLUANT LES RÉPONDANTS MÉDICAMENTÉS	p = 0.807 ; t = -1.686		

Tableau 8. Principaux résultats aux questionnaires neuropsychologiques

Une barre (-) signifie que l'analyse effectuée sans les participants médicamenteux ne change pas statistiquement l'interprétation du résultat préalablement acquis (e.g. demeure statistiquement significatif ou non significatif).

3.3. Résultats de la SMT

Des analyses ANOVA à échantillons indépendants (et ANOVA de Welch) ont démontré qu'il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes de notre échantillon pour les mesures SMT suivantes ; rMT ($F = 0,128$; $ddl = 2$; $p = 0,88$), PÉM de base ($F = 0,206$; $ddl = 2$; $p = 0,82$), SICI ($F = 1,251$; $ddl = 2$; $p = 0,29$), ICF ($F = 0,057$; $ddl = 2$; $p = 0,94$), LICI à 100 ms ($statistic = 2,853$; $ddl = 2$; $p = 0,083$), CSP ($F = 1,438$; $ddl = 2$; $p = 0,25$), excepté pour la mesure LICI à 220 ms ($statistic = 4.153$; $ddl = 2$; $p = 0,031$) (tableau 9). Aucune différence significative n'a été démontré entre les groupes pour la I/O *curve* (intensité 100 % rMT: $F = 1,054$; $ddl = 2$; $p = 0,36$, 110 : $F = 0,101$; $ddl = 2$; $p = 0,90$, 120 : $F = 0,158$; $ddl = 2$; $p = 0,86$, 130 : $F = 0,349$; $ddl = 2$; $p = 0,71$, 140 : $F = 0,148$; $ddl = 2$; $p = 0,86$ et 150 : $F = 0,576$; $ddl = 2$; $p = 0,57$) (tableau 10).

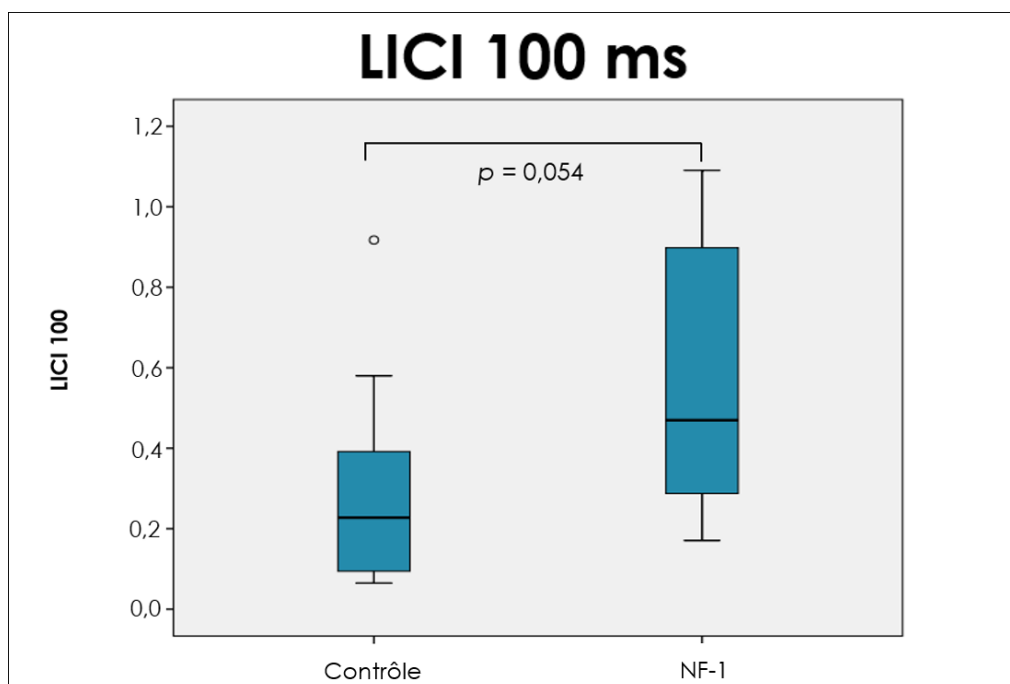
GROUPE		RMT	PÉM BASE	SICI	ICF	LICI 100	LICI 220	CSP
XF	M	50,64	1,28	0,65	1,60	0,31	0,55	0,10
	É-T	5,97	0,62	0,61	1,18	0,54	0,34	0,03
NF-1	M	51,30	1,40	1,00	1,71	0,57	1,06	0,10
	É-T	12,50	0,45	0,92	0,99	0,36	0,55	0,04
CONTRÔLE	M	52,33	1,41	0,67	1,60	0,27	0,96	0,12
	É-T	9,87	0,71	0,33	0,65	0,22	0,84	0,33
DIFFÉRENCE INTER-GROUPE	p	0,88	0,82	0,29	0,94	0,08	0,03	0,25

Tableau 9. Résultats SMT

GROUPE		100	110	120	130	140	150
XF	M	0,31	1,07	1,85	3,37	4,27	5,07
	É-T	0,30	1,37	1,97	1,86	2,83	2,95
NF-1	M	0,22	0,88	1,51	2,73	3,73	3,82
	É-T	0,16	0,52	0,90	1,91	2,26	2,27
CONTRÔLE	M	0,42	1,03	1,76	3,36	4,21	4,63
	É-T	0,43	0,98	1,22	1,86	1,90	2,18
DIFFÉRENCE INTER-GROUPE	p	0,36	0,90	0,86	0,71	0,86	0,57

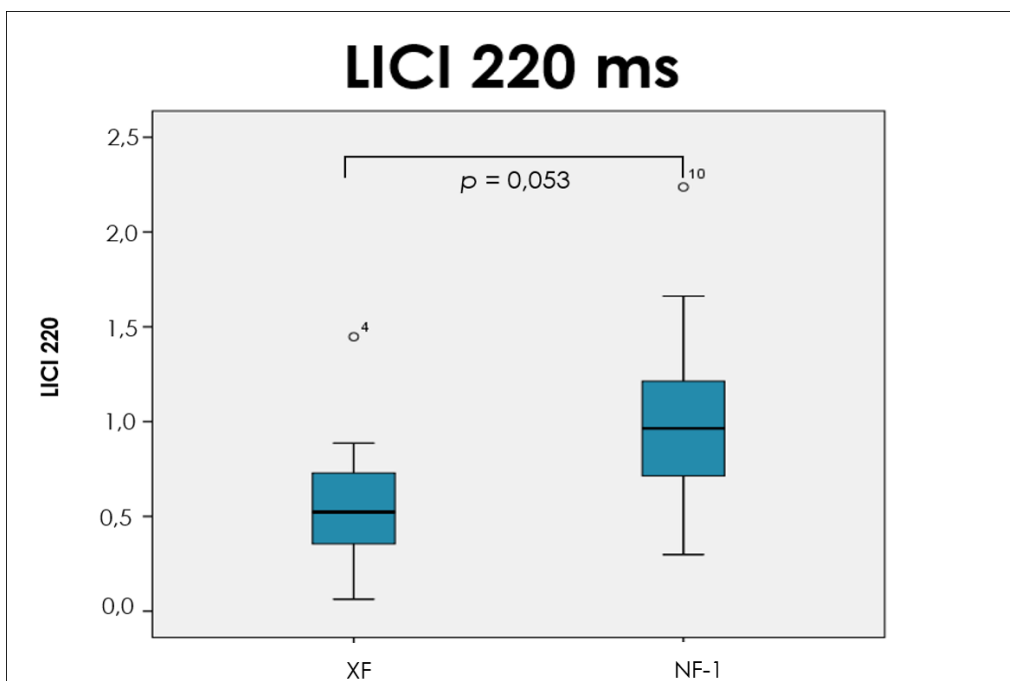
Tableau 10. Résultats I/O *curve* aux différentes intensités

Les analyses en *Post Hoc* effectuées ont cependant démontré que le groupe NF-1 présente des PÉM différents en comparaison avec le groupe contrôle pour la mesure LICI à 100 ms (Std.Error = 0,153 ; $p = 0,054$), même si le seuil de significativité n'est pas atteint (Graphique 1). Plus précisément, comparé au groupe contrôle, le groupe NF-1 démontre une plus faible diminution des PÉM à la suite de la deuxième impulsion SMT dans la mesure LICI à 100 ms, représentant ainsi une plus faible inhibition médiée par les récepteurs GABA_B post-synaptiques (LICI à 100 ms = 0,57 pour le groupe NF-1 vs 0,27 pour le groupe contrôle). Également, les PÉM de la mesure LICI à 220 ms des groupes XF et NF-1 diffèrent, sous le seuil de significativité (Std.Error = 0,256 ; $p = 0,053$) ; le groupe NF-1 démontrant une plus faible réponse inhibitrice (LICI 220 ms = 1,06 pour le groupe NF-1 vs 0,55 pour le groupe XF) (Graphique 2). Lorsque les participants médicamenteux ont été exclus de ces analyses, la SICI devient significative ($F = 3,384$; $ddl = 2$; $p = 0,047$) entre nos trois groupes. En réponse à ceci, nous avons observé que les participants NF-1 non médicamenteux présentent de plus hautes valeurs pour la mesure SICI en comparaison avec les participants du groupe XF et contrôle, expliquant ainsi le résultat obtenu lors du retrait des participants médicamenteux dans ces analyses comparatives.



Graphique 1. LICI à 100 ms entre les groupes NF-1 et contrôle.

La LICI 100 représente la diminution des PÉM induits par la deuxième impulsion SMT par rapport à ceux produits par la première impulsion SMT dans la mesure LICI à 100 ms d'ISI.



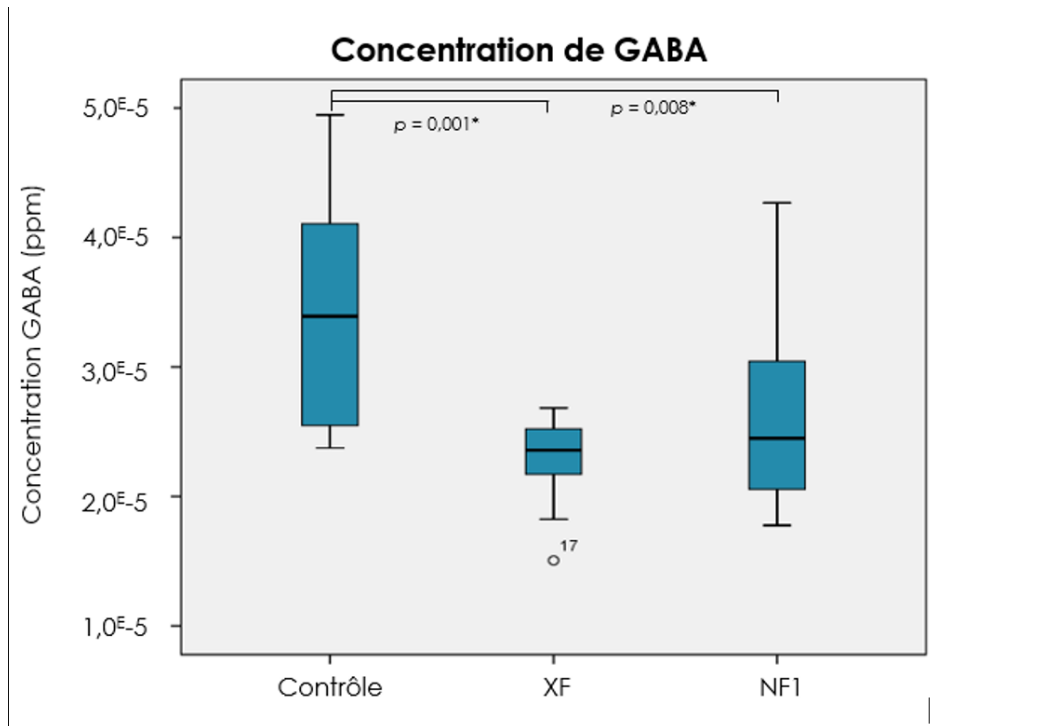
Graphique 2. LICI à 220 ms entre les groupes XF et NF-1

La LICI 220 représente la diminution des PÉM induits par la deuxième impulsion SMT par rapport à ceux produits par la première impulsion SMT dans la mesure LICI à 220 ms d'ISI.

3.4. Résultats de la SRM

Au total, 36 participants ont pu effectuer la séance SRM, leurs critères d'inclusions/exclusions étant conformes et leur capacité à comprendre les consignes étant suffisante au bon déroulement de l'examen. Parmi ces participants, 11 font partie du groupe XF ($F = 2$, $H = 9$, $M = 25,91$, $\acute{E}-T = 7,46$), 14 du groupe NF-1 ($F = 8$, $H = 6$, $M = 24,00$, $\acute{E}-T = 14,46$) et 11 participants du groupe contrôle ($F = 8$, $H = 6$, $M = 23,09$, $\acute{E}-T = 9,88$). D'abord, des analyses ANOVA à échantillons indépendants (et ANOVA de Welch) ont comparé les valeurs de matières (quantité de matière grise, blanche et LCR) prises dans les voxels des participants; aucune de ces mesures ne diffère significativement entre les groupes ; matière grise ($F = 1,176$; $ddl = 2$; $p = 0,321$), matière blanche ($F = 0,536$; $ddl = 2$; $p = 0,590$) et LCR ($statistic = 2,974$; $ddl = 1$; $p = 0,102$).

Une analyse ANOVA de Welch a relevé que les concentrations moyennes de GABA, normalisées à la composition des voxels, diffèrent significativement entre les groupes ($statistic = 7,833$; $ddl = 2$; $p = 0,004$). Plus précisément, les analyses en *Post Hoc* ont précisé que les deux groupes avec conditions étaient statistiquement différents du groupe contrôle (XF vs contrôles : $p = 0,001$ et NF-1 vs contrôles $p = 0,008$), démontrant ainsi de plus faibles concentrations du neurotransmetteur GABA en comparaison avec les individus contrôles. Toutefois, les concentrations GABA des deux conditions ne diffèrent pas entre eux ($Std.Error = < 0,0001$ $p = 0,210$) (Graphique 3). Lorsque les participants médicamenteux ont été exclus de ces analyses, ces différences sont demeurées statistiquement significatives.



Graphique 3. Les concentrations de GABA (ppm) normalisées sur la composition des voxels entre les groupes

3.5. Résultats en lien avec l'objectif spécifique II

Des corrélations de *Pearson* ont été effectuées avec les valeurs des concentrations de GABA normalisées à la composition des voxels et les données SMT reliées au fonctionnement des récepteurs GABA_A et GABA_B pour chaque participant. Les résultats montrent la présence d'une corrélation positive entre les concentrations de GABA et la LICI 220 ms chez le groupe NF-1 ($r = 0,725$; $p = 0,018$) (Figure 12) alors que chez le groupe XF, cette corrélation est négative ($r = -0,655$; $p = 0,040$) (Figure 12). En fait, chez le groupe NF-1, plus les valeurs de concentrations de GABA sont élevées, plus l'inhibition médiée par les récepteurs GABA_B est faible alors que c'est l'inverse pour le groupe XF. Lorsque nous avons effectué cette même corrélation chez le groupe contrôle, aucune corrélation statistiquement significative n'a été démontrée (Figure 13). Afin de comparer les relations obtenues dans nos trois groupes entre ces deux mesures GABAergiques, nous avons effectué une transformation *Fisher* avec les coefficients de corrélations obtenus; les corrélations GABA-LICI 220 ms sont statistiquement différentes entre le groupe XF et NF-1 ($p = 0,0013$).

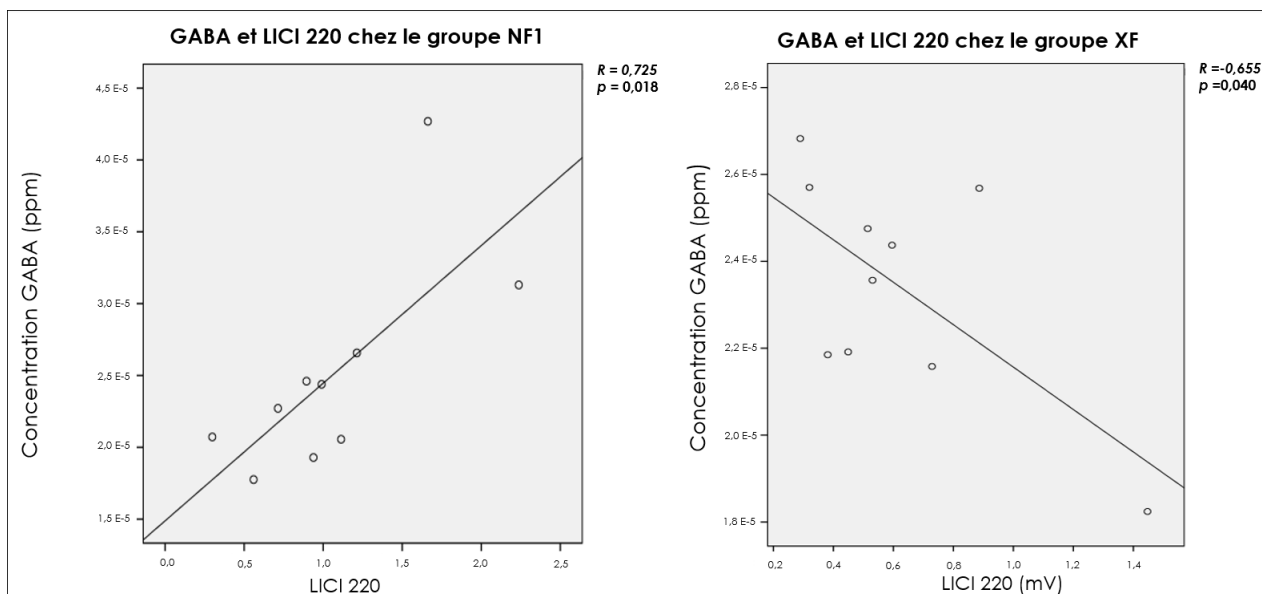


Figure 12. Corrélations opposées entre les valeurs des concentrations de GABA (ppm) et les valeurs de LICl à 220 ms chez les individus du groupe NF-1 et XF

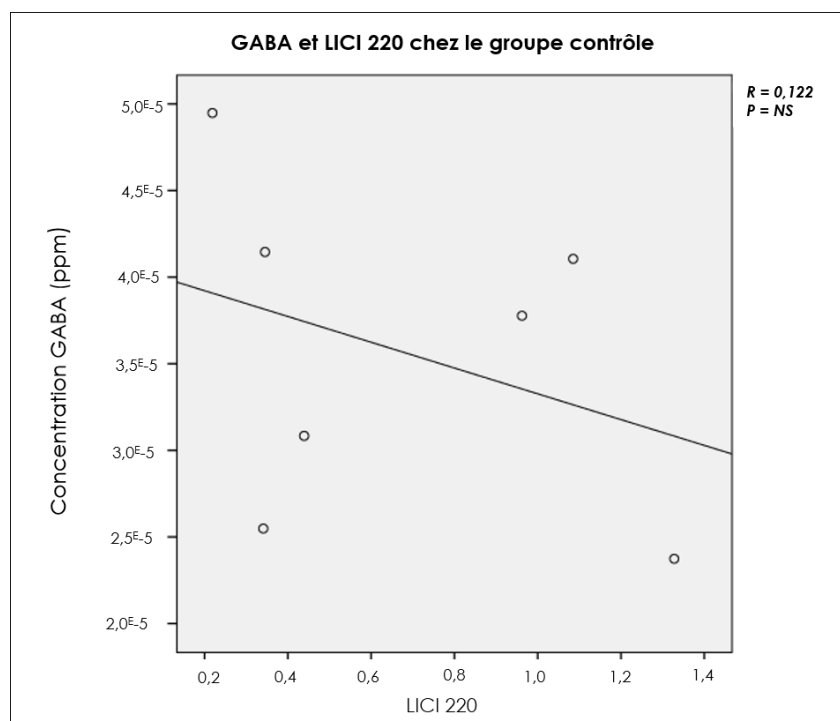


Figure 13. Corrélation entre les valeurs des concentrations de GABA (ppm) et les valeurs de LICl 220 ms chez les individus du groupe contrôle

3.6. Résultats en lien avec l'objectif spécifique III

Pour les questionnaires BRIEF et ABC-C, aucun score obtenu par les trois groupes n'est significativement corrélé avec les mesures SMT ou SRM. Une relation statistiquement significative a été démontrée entre les scores du questionnaire SCQ et les valeurs en LICI à 220 ms; les scores SCQ des individus dans les groupes XF et NF-1 sont inversement corrélés aux valeurs de LICI à 220 ms ($r = -0,550$, $p = 0,042$) (Figure 14), démontrant que plus que l'inhibition médiée par les récepteurs GABA_B est forte, plus que la sévérité des comportements associés au TSA, mesurée par le SCQ, augmente. Cette corrélation devient non significative lorsque les participants médicamenteux sont exclus de ces analyses.

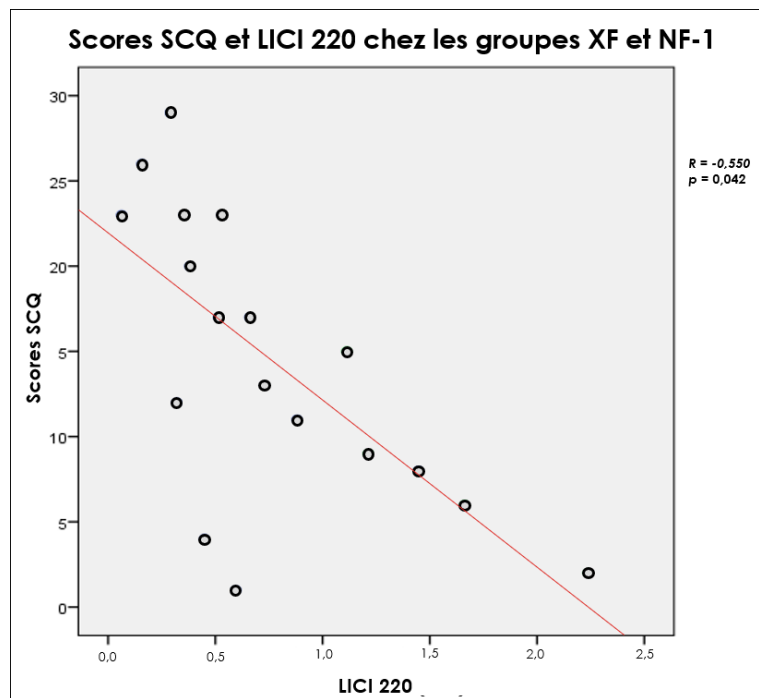


Figure 14. Corrélation inverse entre les scores SCQ (points) et les valeurs de LICI 220 ms chez les individus des groupes XF et NF-1

Pour le questionnaire WEISS, les scores globaux des individus des groupes NF-1 et contrôle sont fortement corrélés à la mesure CSP ($r = 0,526$, $p = 0,044$) (Figure 15). Plus précisément, plus la durée de la période de silence cortical est longue (impliquant l'inhibition médiée par les récepteurs GABA_A et GABA_B), plus la sévérité des symptômes associés à des troubles psychiatriques est élevée. Lorsque les participants médicamenteux ont été exclus de ces analyses, cette corrélation devient non significative à cause de la perte de puissance statistique.

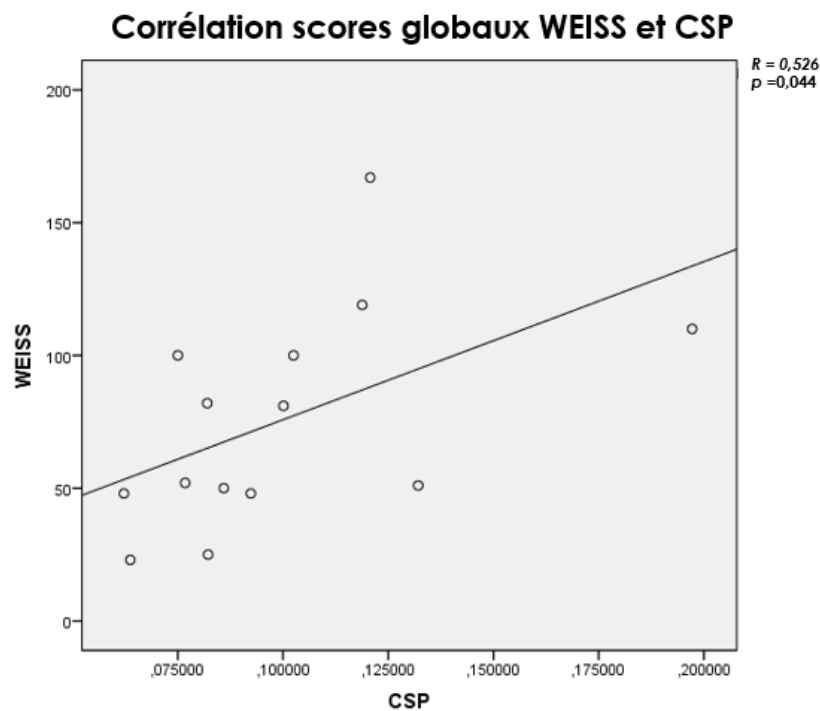


Figure 15. Corrélation entre les scores globaux WEISS (points) et la durée de la CSP (ms) chez les individus des groupes NF-1 et contrôle.

Afin de prédire les différences liées aux scores obtenus par les individus de notre échantillon, des régressions ont été effectuées avec les différentes données SMT et SRM. Toutefois, les données SMT et SRM ne prédisent pas les différences de scores obtenus par nos différents groupes aux questionnaires neuropsychologiques.

4. DISCUSSION

4.1. Objectif spécifique I : Établir et comparer les profils neuropsychologiques du SXF et de la NF-1

Le premier objectif spécifique de cette étude est d'établir les profils neuropsychologiques des individus dans notre échantillon et de les comparer. Comme rapporté dans la section résultats, les scores moyens obtenus dans certains questionnaires, soit le BRIEF et le ABAS-II, permettent de dégager des profils neuropsychologiques différents entre les groupes de notre échantillon. Plus précisément, dans le questionnaire BRIEF, le groupe XF a obtenu un score moyen significativement plus élevé que celui du groupe contrôle, témoignant d'une plus grande sévérité dans l'atteinte des fonctions exécutives. Concernant la différence entre les scores moyens obtenus dans le questionnaire ABAS-II, le groupe NF-1 a obtenu un score moyen plus élevé que celui du groupe XF, démontrant de meilleurs comportements adaptatifs. Ces différences comportementales peuvent s'expliquer par le fait que la totalité des participants du groupe XF est atteinte de DI et qu'une altération des fonctions exécutives ainsi que des déficits liés aux comportements adaptatifs sont des manifestations associées à la DI (American Psychiatric Association, 2013). De plus, nos observations chez le groupe XF sont en concordance avec des études antérieures ayant également démontré des déficits dans les comportements adaptatifs de cette population, ce qui serait étroitement relié à la DI généralement présente chez le SXF (Chromik *et al.*, 2019 ; Baumgardner *et al.*, 1995).

Même si les analyses effectuées avec les scores moyens obtenus dans les autres questionnaires ne témoignent pas de profils neuropsychologiques statistiquement distincts entre les groupes NF-1 et XF, certaines informations pertinentes nous renseignent sur des différences comportementales présentes dans les conditions de notre échantillon. Par exemple, dans le questionnaire ABC-C, aucune différence significative n'a été relevée entre les scores des deux conditions. Toutefois, puisqu'un minimum de 20 points est requis pour affirmer la présence de comportements anormaux (Sansone, *et al.*, 2013), nous pouvons observer que la moyenne des scores du groupe NF-1 n'a pas atteint ce seuil en comparaison avec le groupe XF qui, lui, le dépasse. Ainsi, il est possible d'affirmer qu'en

moyenne, les participants atteints du XF présentent des comportements anormaux, mais qu'il en est impossible d'affirmer de même pour les participants atteints de la NF-1 dans notre échantillon. Une analyse du Khi-2 nous démontre que le nombre d'individus ayant obtenu un score franchissant le seuil minimum de 20 points n'est pas significativement différent entre les groupes, ce qui est probablement tributaire du faible nombre de répondants.

Pour le questionnaire SCQ, les scores moyens des groupes XF et NF-1 ne diffèrent pas statistiquement. Toutefois, le groupe XF a obtenu un score moyen dépassant le seuil de 15 points, considéré comme prédicteur d'un diagnostic de TSA, contrairement au groupe NF-1 qui a obtenu un score moyen en dessous de ce seuil. Plus précisément, 11 participants du groupe XF ont obtenu un score de 15 points ou plus, contrairement au groupe NF-1 où seulement 2 participants ont un score de 15 points ou plus. Une analyse Khi-2 nous démontre que cette différence n'est pas significative ($khi\text{-}deux = 2,889$, $ddl = 1$, $p = 0,089$), mais qu'un plus grand nombre de répondants ferait probablement émerger une différence significative dans le nombre d'individus démontrant un score considéré comme prédicteur d'un diagnostic de TSA entre nos groupes XF et NF-1.

Bien que la symptomatologie TSA se situe sur un continuum de sévérité, ces derniers éléments reflètent une symptomatologie TSA plus sévère chez le groupe XF que le groupe NF-1. En revanche, si l'on calcule le ratio de participants par groupe ayant obtenu un score de 15 points ou plus par rapport au nombre de participants par groupe, nous obtenons des ratios se rapprochant de la prévalence qui a été observée dans la littérature concernant les diagnostics TSA dans ces populations, soit de 30-60% de diagnostics TSA chez le SXF (ratio de 55%) et de 25% chez la NF-1 (ratio de 14%) (Hernandez *et al.*, 2009 ; Richards *et al.*, 2015 ; Garg *et al.*, 2013; Plasschaert *et al.*, 2015). Une étude rapporte également qu'il faut rester prudent dans l'interprétation du score SCQ chez le SXF; le SXF se distinguerait du profil « classique » du TSA par des différences dans le profil symptomatologique social et communicatif (Hall *et al.*, 2010), soient des composantes qui n'ont pas été précisément mesurées dans nos questionnaires neuropsychologiques. Néanmoins, il faut souligner que le SCQ, à même titre que le BRIEF, le ABAS-II et le

ABC-C, sont des questionnaires complétés par les proches/tuteurs des participants XF et NF-1. Cela pourrait expliquer, en partie, une sous-représentation des scores obtenus (c'est-à-dire, des scores obtenus plus élevés qui sous-représentent la sévérité réelle de la symptomatologie des participants), ainsi que les divergences en comparaison avec ceux de la littérature (voir section : Limites de l'étude).

Lorsque le groupe NF-1 a été comparé au groupe contrôle sur la symptomatologie TDA/H et TSA dans le questionnaire WEISS pour les patients sans DI, les scores moyens obtenus par le groupe NF-1 ($n = 13$) n'ont pas révélé de différence significative avec ceux du groupe contrôle. Ces résultats ne nous permettent donc pas d'affirmer la présence de symptomatologie TSA ou TDA/H significativement plus sévère chez le groupe NF-1 que chez le groupe contrôle, contrairement à ce qui a été observé dans les études précédentes (Garg *et al.*, 2013 ; Plasschaert *et al.*, 2015 ; Barton et North, 2004). Cela peut être partiellement expliqué par le fait que des questionnaires différents mesurant les symptômes TDA/H et TSA, ont été utilisés.

4.2. Objectif spécifique II: Mesurer le fonctionnement des mécanismes glutamatergiques et GABAergiques et la concentration du neurotransmetteur GABA afin de comparer ces mesures entre les groupes et de caractériser leurs liens.

4.2.1. Mesurer le fonctionnement des mécanismes glutamatergiques et GABAergiques

Le deuxième objectif spécifique de cette étude est de mesurer la concentration du neurotransmetteur GABA et le fonctionnement des mécanismes glutamatergiques et GABAergiques afin de comparer ces mesures entre les groupes et de caractériser leurs liens. Au niveau neurophysiologique, aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant aux mesures SMT suivantes entre les trois groupes; la SICI, la ICF, la LICI à 100, la CSP et la courbe de recrutement (*I/O curve*). Cependant, la mesure LICI à 220 ms est significative et les mesures LICI à 100 et 220 ms sont près du seuil de significativité lorsqu'on compare le groupe NF-1 au groupe XF et contrôle.

Ces observations SMT, ne démontrant pas d'altération franche dans le fonctionnement des récepteurs GABAergiques et glutamatergiques, ne concordent pas avec la suractivation des

récepteurs glutamatergiques et les dysfonctionnements des récepteurs GABAergiques préalablement observés chez la souris *KO fmr1* (Huber *et al.*, 2002 ; Bear *et al.*, 2004 ; Gatto *et al.*, 2015 ; D'Hulst *et al.*, 2009 ; Bassell *et al.*, 2008). Également, nos observations SMT chez la NF-1 ne démontrent pas d'hyperinhibition post-synaptique, comme il l'a été démontré chez le modèle de la souris *KO NF-1^{+/-}* en réponse à des stimulations de hautes fréquences (Costa *et al.*, 2002 ; Cui *et al.*, 2009). Il faut préciser que l'augmentation des potentiels post-synaptiques inhibiteurs (PPSI) mesurés chez la souris *KO NF-1^{+/-}* illustre une augmentation temporaire du potentiel de membrane post-synaptique due à un flux d'ions chargés négativement qui entrent dans la cellule post-synaptique. Ainsi, la seule mesure SMT mesurant des mécanismes directement reliés aux PPSI est la mesure SICI, représentant le fonctionnement des récepteurs GABA_A; des récepteurs provoquant l'entrée d'ions chlorure chargés négativement dans la cellule post-synaptique. Toutefois, cette mesure SMT n'a pas démontré d'altération de ce mécanisme chez le groupe NF-1, en comparaison avec notre groupe contrôle. Il est cependant important de mentionner la stimulation produite par la mesure SICI, en SMT, diffère largement quant à sa méthodologie et à son intensité de stimulation des paramètres de stimulation à haute fréquence utilisés dans les études chez le modèle animal NF-1^{+/-}.

Les résultats de la présente étude sont également en apparente contradiction avec des données SMT récemment acquises chez l'humain SXF au sein de notre laboratoire, lesquelles ont démontré qu'en comparaison à un groupe sans condition génétique, les individus SXF présentaient une LICI augmentée une SICI diminuée, ainsi qu'une ICF exacerbée (Morin-Parent *et al.*, 2019). De plus, nos observations ne reproduisent pas ceux d'une étude SMT précédente ayant démontré que les individus NF-1 présentent une inhibition médiée par la SICI augmentée en comparaison avec des individus contrôles (Mainberger *et al.*, 2013). En présence de ces discordances entre la littérature et nos observations, il est possible de penser que notre puissance statistique soit insuffisante pour démontrer des différences significatives dans nos données SMT entre nos groupes. De plus, la discordance entre les précédentes données SMT acquises chez l'humain SXF et NF-1 et nos observations peuvent être tributaires de différences dans la méthodologie reliées à l'administration de la SMT ou à des échantillons non représentatifs.

Ainsi, nos observations SMT n'ont pas fait la démonstration de la transférabilité chez l'humain SXF et NF-1 des données préalablement acquises avec les modèles animaux de la souris *KO fmr1* et de la souris *KO NF-1^{+/-}*, ni une reproductivité des données préalablement observées chez l'humain SXF et NF-1.

Il est toutefois intéressant de constater que les différences dans les mesures d'inhibition médiée par les récepteurs GABA_B post-synaptiques, soit la LICI à 100 et 220 ms, sont près du seuil de significativité lorsqu'on compare le groupe NF-1 au groupe XF et contrôle et significative entre les trois groupes pour la LICI à 220 ms. Ces données sont les premières à montrer un mécanisme potentiellement altéré impliquant l'inhibition liée aux récepteurs GABA_B post-synaptiques chez l'humain NF-1. Toutefois, bien que les mécanismes mesurés par la LICI à 100 ms soient relativement bien connus, d'importantes limites s'imposent quant à l'interprétation de la mesure LICI 220 ms. En fait, des études contradictoires ont montré que la LICI à 220 ms peut entraîner soit une réduction de l'amplitude des PÉM (Caux-Dedeystère *et al.*, 2014), une augmentation des PÉM (Cash *et al.*, 2010) ou une absence de changement dans l'amplitude des PÉM (Caux-Dedeystère, 2015). Ces différences peuvent notamment être dues aux différentes approches méthodologiques quant à l'intensité du TS, à l'ISI ou encore à l'état du muscle où le PÉM est enregistré (actif ou au repos). Caux-Dedeystère (2015) suggère qu'une désinhibition est plus facilement observable lorsque le muscle est actif, alors que d'autres études utilisent des intervalles plus longs (Mooney *et al.*, 2017; Cash, 2010), ou encore, des mesures alternatives de suivi de l'excitabilité corticale comme le suivi du seuil de décharge (*threshold tracking target*) (Mooney, 2017). Bien que nos résultats de LICI 220 ms démontrent un phénomène d'inhibition lente, il n'est pas clairement défini dans la littérature si les altérations que nous observons dans la mesure LICI 220 ms chez les individus NF-1 sont véritablement liées à des mécanismes impliquant les récepteurs GABA_B post-synaptiques ou présynaptiques tel que proposé initialement par Cash (2010).

4.2.2. Mesurer la concentration du neurotransmetteur GABA

Les résultats les plus intéressants de notre étude sont sans doute ceux concernant la différence de concentration du neurotransmetteur GABA mesurée par SRM. Cette mesure, individuellement normalisée selon la quantité de matière grise et blanche présente dans les voxels des participants, montre que les concentrations de GABA de nos deux groupes présentant une mutation génétique diffèrent de celles du groupe contrôle, alors qu'elles présentent des valeurs plus faibles. Ces résultats concordent d'ailleurs avec les données de précédentes études. Notamment, une diminution du nombre de récepteurs GABA_A a été notée chez des individus XF à l'aide d'imagerie TEP (D'Hulst *et al.*, 2015). Il appert donc que les altérations du système GABAergique chez l'humain vont au-delà d'une réduction du nombre de récepteurs GABA_A et qu'une diminution du GABA circulant chez les patients XF joue également un rôle dans les déficits d'inhibition neuronale observées chez le modèle préclinique du SXF (Gatto *et al.*, 2014 ; D'Hulst *et al.*, 2006 ; 2009 ; Wahlstrom-Helgren et Klyachko, 2015 ; Kang *et al.*, 2017). Chez les patients NF-1, nos résultats font échos à des rapports antérieurs faisant état d'une diminution de la concentration de GABA au niveau du cortex visuel également mesurée par SRM (Violante *et al.*, 2013). Cette réplique fidèle de ces résultats antérieurs obtenus chez les patients NF-1 confirme la validité et l'efficacité de la SRM utilisée pour la mesure du GABA dans le présent protocole et offre un comparatif intéressant pour quantifier l'ampleur des altérations dans le SXF.

4.2.3. Correspondance entre les mesures SMT et SRM

Notre étude n'a pas démontré de lien direct entre le fonctionnement des récepteurs GABAergiques, mesurés avec la SMT, et la concentration de GABA quantifiée par SRM chez l'ensemble des participants de notre échantillon. L'absence de relation entre les mesures SMT et SRM a été documentée dans de plus petits échantillons d'individus en santé (Stagg *et al.*, 2011b ; Tremblay *et al.*, 2013 ; Dyke *et al.*, 2017). Une des explications plausibles pour cette absence de convergence apparente est la variance limitée qu'offrent les participants sains quant à la concentration de GABA et au profil neurophysiologique évalué par SMT. La conduite du présent projet de recherche chez un plus grand échantillon, lequel inclut des patients avec des altérations présumées du système GABAergique, offre

l'occasion unique d'élucider les liens potentiels entre ces deux techniques de mesure du système inhibiteur chez l'humain.

Des résultats intéressants ont émergé de nos analyses effectuées en sous-groupes, où des relations opposées ont été relevées chez le groupe XF et NF-1 concernant la concentration de GABA et la LICI 220 ms. En fait, nous avons observé que deux corrélations statistiquement différentes existent entre la concentration de GABA et l'inhibition médiée par les récepteurs GABA_B post-synaptiques chez le groupe NF-1 et XF; une corrélation positive était présente pour le groupe NF-1, alors qu'elle était négative pour le groupe XF. L'absence de corrélation observée au sein du groupe contrôle reproduit les résultats de plusieurs études précédentes, où aucune relation entre les deux mesures n'a été observée (Stagg *et al.*, 2011b; Tremblay *et al.*, 2013; Dyke *et al.*, 2017). Les auteurs de ces études suggèrent que cette absence de lien chez des individus sans condition génétique ou neurologique peut s'expliquer par le fait que les deux types de mesures impliquent des mécanismes différents; la SRM serait une mesure de la concentration tonique de GABA, c'est-à-dire, le GABA majoritairement contenu dans le milieu extra cellulaire, dans les vésicules et le cytosol, excluant le GABA contenu dans les macromolécules et les récepteurs, alors que la SMT mesure les mécanismes sous-jacents au fonctionnement des récepteurs GABAergiques qui sont dépendants du phénomène de la neurotransmission (Rae, 2014 ; Stagg, 2014 ; Tremblay *et al.*, 2013 ; Golan *et al.*, 1996). Cette distinction entre les mécanismes mesurés par la SMT et SRM peut expliquer pourquoi aucune corrélation directe n'a été démontrée entre les deux types de mesures GABAergiques. Néanmoins, puisque les résultats obtenus en SRM nous démontrent qu'une diminution de la concentration tonique de GABA chez le SXF et la NF-1 est présente, les divergences de relation observées entre la concentration de GABA et la LICI 220 ms peuvent résulter d'une activité des récepteurs GABAergiques qui s'exprimerait différemment dans ces deux conditions. Néanmoins, en l'absence de dysfonction des récepteurs GABAergiques, il est raisonnable de nous questionner sur la présence d'altérations sous-jacentes à la synthèse, à l'emmagasinement et à la relâche du GABA comme mécanismes potentiellement altérés dans les pathophysiologies SXF et NF-1.

4.3. Objectif spécifique III: Établir des liens entre la neurophysiologie du SXF et NF-1 et les symptômes du TSA présents dans ces conditions

Le troisième objectif spécifique de cet étude est d'établir des liens entre la neurophysiologie du SXF et de la NF-1 et la symptomatologie TSA présente dans ces conditions. Lorsque nous avons établi des liens entre les données SMT, SRM et les scores obtenus aux différents questionnaires neuropsychologiques, nous avons relevé une corrélation négative entre les scores obtenus au SCQ et la LICI 220 ms au sein des deux groupes avec conditions génétiques, ainsi qu'une corrélation positive entre les scores obtenus au WEISS et la mesure CSP dans les groupes NF-1 et contrôle.

Concernant la relation entre les scores SCQ et la LICI 220 ms, il est intéressant de constater que plus la symptomatologie TSA rapportée par les scores au SCQ est sévère, plus l'inhibition médiée par les récepteurs GABA_B est forte chez le groupe XF. Dans cet ordre d'idée, une inhibition médiée par les récepteurs GABA_B exacerbée a déjà été démontrée dans une étude portant sur l'humain XF (Morin-Parent *et al.*, 2019), qui, nous le rappelons, est un modèle monogénétique du TSA. Ces résultats sont toutefois difficiles à interpréter puisque les études effectuées en SMT et SRM sur des populations TSA n'ont jamais fait la démonstration d'une inhibition médiée par les récepteurs GABA_B exacerbée en comparaison avec les individus neurotypiques (Enticott, Kennedy, Rinehart, Tonge, *et al.*, 2013 ; Enticott *et al.*, 2010 ; Oberman *et al.*, 2010), suggérant une absence de relation entre l'inhibition liée aux récepteurs GABA_B et à la sévérité de la symptomatologie TSA. Il faut toutefois rappeler que les mécanismes sous-jacents à la mesure LICI 220 ms demeurent à investiguer, ce qui en complique son interprétation (voir section: 4.2.1. Mesurer le fonctionnement des mécanismes glutamatergiques et GABAergiques).

Des analyses effectuées, investiguant la relation entre la CSP et les scores du WEISS chez le groupe NF-1 et contrôle, montrent que la sous-échelle d'habiletés sociales est fortement corrélée avec la CSP ($r = 0,840$; $p = < 0,001$). Les sous-échelles du WEISS servent à quantifier la sévérité des symptômes associés à des troubles psychiatriques, les habiletés sociales étant majoritairement associées au TSA. Comme la LICI, la CSP est en partie médiée par l'activité des récepteurs GABA_B, ce qui concorde avec des études antérieures

ayant noté une diminution de la durée de la CSP, et donc, de l'activité GABAergique dans des échantillons d'individus TSA (Theoret *et al.*, 2005 ; Enticott *et al.*, 2010). Il faut toutefois spécifier que nos observations sont rapportées sur la base de la quantification continue des traits autistiques et non pas sur la base catégorielle de la présence ou non d'un diagnostic de TSA. Bien qu'il soit généralement accepté que cette mesure reflète l'activité GABAergique, la nature précise des mécanismes impliqués dans la genèse de la CSP demeure en partie incomprise (Siebner *et al.*, 1998 ; Werhahn *et al.*, 1999). Il a été suggéré qu'elle reflète la contribution des récepteurs GABA_A ou GABA_B (Kimiskidis *et al.*, 2005), et ce, tant au niveau cortical que spinal. Ce postulat est d'ailleurs soutenu par le fait que certaines études pharmacologiques n'ont pas observé d'effets marqués lors de l'administration d'agonistes GABA_B sur la mesure CSP (Inghilleri *et al.*, 1996; McDonnell *et al.*, 2006; Zeimann *et al.*, 1996).

4.4. Forces et limites de l'étude

4.4.1. Forces de l'étude

Cette étude fait suite à de nombreuses données convergentes provenant d'études précliniques et humaines ayant démontré un fonctionnement des mécanismes neuronaux d'excitation et d'inhibition divergents de la population générale chez des modèles monogénétiques du TSA. La présente étude constitue la première à utiliser la SRM pour mesurer la concentration de GABA chez le SXF, en plus de documenter de manière multimodale les altérations présumées au sein non pas d'une, mais bien de deux conditions génétiques considérées comme des causes syndromiques de TSA. Elle a ainsi permis de préciser plusieurs éléments se rapportant au système GABAergique et d'orienter la recherche sur les biomarqueurs potentiels du TSA, notamment en regard aux résultats obtenus par SRM. Malgré que la taille d'échantillon soit relativement petite, il est à noter qu'elle représente un grand échantillon respectable pour les populations cibles en tenant compte de la prévalence de ces maladies et des difficultés inhérentes à l'utilisation de techniques d'imagerie dans les populations avec des déficits cognitifs. Notamment, certains examens médicaux pouvaient s'avérer anxiogènes pour les participants ayant une DI, un TSA, un TDA/H et/ou souffrant d'anxiété. Le fait d'avoir réussi à exécuter ces examens chez un pourcentage excédant 90% de nos participants consiste en une réussite

en soi et démontre la faisabilité de leur utilisation dans le contexte d'essais cliniques éventuels.

4.4.2. Limites de l'étude

Plusieurs défis sont apparus au cours de l'étude. D'abord, il a fallu beaucoup d'adaptation dans nos techniques d'approche pour pouvoir accompagner les participants avec diverses limitations comportementales dans les différents examens médicaux. Ces ajustements ont, certaines fois, causé le prolongement de la durée des différents examens (SMT, SRM) en raison de difficultés de compréhension des consignes, de contractions musculaires qui contaminaient l'EMG et d'inconfort lors de la séance SRM. La taille de notre échantillon est abordée également à titre de limite de l'étude. En fait, il est proposé qu'avec une plus grande puissance statistique, certaines analyses auraient pu soulever des différences inter-groupes significatives. De plus, cela aurait pu augmenter le nombre et la force des corrélations pertinentes afin d'investiguer avec précision quelles différences émanent des particularités génétiques et les liens qui existent entre les différentes mesures. Une autre limite à l'interprétation de nos résultats se trouve dans le fait que les questionnaires des groupes NF-1 et XF ont été répondus par leurs parents/tuteurs, ce qui peut constituer un biais de perception en fonction de la conception qu'ils ont des capacités du participant et de la conception qu'ils ont des symptômes associés au TSA, TDA/H et aux autres manifestations psychiatriques mesurées. Ce dernier élément pourrait expliquer la présence de scores sous-évalués dans notre échantillon en comparaison avec la littérature. De plus, l'analyse de la CSP pourrait être réévaluée puisque certains auteurs proposent de considérer le moment de l'impulsion SMT comme point de départ, alors que nous avons utilisé la fin du PÉM, qui peut être difficile à identifier, comme point de référence pour le calcul de la durée (Gruet *et al.*, 2014). Enfin, de nombreuses limites sont inhérentes aux populations étudiées. D'abord, notre échantillon comporte une forte variabilité associée à l'âge puisque nous devons garder une fourchette d'âge large afin de permettre au maximum de personnes atteintes du SXF ou de la NF-1 de participer, ce qui permet également d'obtenir une plus grande puissance statistique. Une grande variabilité interindividuelle était également présente au sein des deux conditions, apportant de la variance dans nos résultats scientifiques. Il a fallu prendre en compte les comorbidités multiples, souvent associées à

une prise de médication, dans notre approche ainsi que dans nos analyses, ce qui a eu pour effet de diminuer notre puissance statistique et de limiter la généralisabilité de nos résultats. Il est également important de souligner les limites reliées au fait que notre échantillon est constitué d'hommes et de femmes. Comme il l'a été rapporté dans la section 1. Introduction, le phénotype cognitif et neurologique du SXF et de la NF-1 diffère selon la nature du sexe. Bien que la puissance de notre échantillon ne permette pas de mesurer de façon optimale l'effet du sexe, il est possible que cet élément ait contribué à l'hétérogénéité de certains de nos résultats. Également, malgré le fait que nous recrutions au sein des cliniques de génétiques du Centre de Recherche du CHUS Fleurimont, il faut mentionner les difficultés de recrutement puisque plusieurs patients n'étaient pas présents à leurs rendez-vous aux cliniques ou pas disposés à entendre parler de la recherche au moment où nous les approchions. Pour finir, il est à noter que la correction pour comparaisons multiples n'a pas été effectuée dans nos analyses, malgré qu'un nombre important de corrélations ont été effectuées entre les mesures neuropsychologiques et neurophysiologiques d'intérêts (qui permettent de répondre aux objectifs II ou III) afin d'éviter les risques de faux négatifs puisque ces comparaisons ont été effectuées de façon exploratoire.

4.5. Perspectives de l'étude

Les résultats de ces analyses ont été présentés à des congrès internationaux à l'automne 2019 (*Society for Neuroscience 2019*) ainsi qu'à des congrès provinciaux organisés par l'Associations de la NF-1 du Québec et du syndrome de l'X fragile. Il sera alors possible de présenter les résultats de l'étude aux participants ainsi qu'à leurs parents/tuteurs en guise de retour sur l'étude. La rédaction de l'article scientifique est en phase de finalisation, lequel sera soumis.

4.6. Conclusion

Le SXF et la NF-1 sont deux maladies monogénétiques orphelines caractérisées par un risque accru de TSA et de troubles neurologiques. Or, malgré ces similarités importantes au niveau de la présentation clinique, ces deux conditions diffèrent quant à leurs mécanismes neuropathophysiologiques respectifs, particulièrement concernant les mécanismes neuronaux d'excitation et d'inhibition. En effet, les études portant sur la NF-

1 démontrent la présence d'une hyperinhibition neuronale et d'une diminution de l'activité GABAergique (Cui *et al.*, 2009 ; Violante *et al.*, 2013), alors que les études portant sur le SXF présentent une hypoinhibition neuronale s'accompagnant de dysfonctions des récepteurs GABA_A et GABA_B (Gatto *et al.*, 2015 ; D'Hulst *et al.*, 2009 ; 2006 ; Zupan *et al.*, 2008). L'étude conjointe de ces conditions nous a permis de caractériser la similitude des phénotypes cliniques et l'hétérogénéité des profils neurophysiologiques et neuropsychologiques du SXF et de la NF-1, ainsi que d'investiguer les liens les unissant. Dans cette optique, nous avons démontré la présence d'altérations du système GABAergique, plus précisément, d'une diminution de la concentration du GABA principalement tonique chez le SXF et la NF-1. Bien que nos observations fassent échos aux études s'intéressant à l'humain SXF et NF-1 ayant également démontré des mécanismes GABAergiques altérés chez ces conditions génétiques (Violante *et al.*, 2013 ; D'Hulst *et al.*, 2015), les résultats obtenus dans cette présente étude mettent en évidence la nécessité de poursuivre les recherches sur les mécanismes impliqués dans la pathophysiologie du SXF et de la NF-1 afin de permettre l'avancement des procédés thérapeutiques.

Merci aux participants et à leurs familles, qui m'ont offert leur confiance et qui m'ont partagé la force de leur espoir et de leur courage.

J'aimerais remercier spécialement mon superviseur de maîtrise, Jean-François Lepage, pour avoir fait preuve de grande disponibilité, m'avoir offert son écoute et son expertise tout au long de mon cheminement académique aux études supérieures, ainsi que les médecins associés au projet, les Drs François Corbin et Pascale Maurice.

Également, j'aimerais remercier mes collègues aux études graduées ayant participé au processus de collecte et de traitement de données, soit Mélodie Proteau-Lemieux, Amal Loudghi et Samantha Côté

5. LISTE DE RÉFÉRENCES

- Acosta M.T., Gioia G.A., Silva A.J. (2006) Neurofibromatosis type 1: new insights into neurocognitive issues. *Curr Neurol Neurosci Rep.* (6): 136–43.
- Ajram, L. A., Pereira, A. C., Durieux, A. M. S., Velthius, H. E., Petrinovic, M. M. et McAlonan, G. M. (2019) The contribution of [1H] magnetic resonance spectroscopy to the study of excitation-inhibition in autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 89(May 2018), 236-244.
- American Psychiatric Association. (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5 (5e éd.). Arlington, VA : *American Psychiatric Publishing*.
- Antoine M.W., Langberg T., Schnepel P., and Feldman D.E. (2019) Increased Excitation-Inhibition Ratio Stabilizes Synapse and Circuit Excitability in Four Autism Article. *Neuron*. (101):648-661.
- Ascano M., Mukherjee N., Bandaru P., Miller J.B., Nusbaum J.D., Corcoran D.L., et al. (2012) FMRP targets distinct mRNA sequence elements to regulate protein expression. *Nature*. (492): 382–386.
- Auteri M., Zizzo M.G., Mastropaolo M., and Serio R. (2014) Opposite role played by GABAA and GABAB receptors in the modulation of peristaltic activity in mouse distal colon. *Eur J Pharmacol.* (731):93–99.
- Baeshen A., Wyss P., Henning A., O’Gorman R., Piccirelli M., Kollias S. and Michels L. (2019) Test–Retest Reliability of the Brain Metabolites GABA and Glx With JPRESS, PRESS, and MEGA-PRESS MRS Sequences in vivo at 3T. *J Magn Reson Imaging*. 51
- Bagni C., et Oostra B.A.(2013) Fragile X syndrome: From protein function to therapy. *Am J Med Genet.* 161A(11): 2809-2821.
- Banerjee A., Ifrim M.F., Valdez A.N., Raj N., and Bassell G.J. (2018) Aberrant RNA translation in fragile X syndrome: From FMRP mechanisms to emerging therapeutic strategies. *Brain Res.* 1693:24–36.
- Baudouin SJ, Gaudias J, Gerharz S, Hatstatt L, Zhou K (2012) Shared synaptic pathophysiology
- Bardoni B., Mandel J.L., Fisch G.S. (2000) FMR1 gene and fragile X syndrome. *Am J Med Genet.* 97(2):153-63.
- Bardoni B., Davidovic L., et al. (2006) The fragile X syndrome: exploring its molecular basis and seeking a treatment. *Expert Rev Mol Med.* 8(8):1-16.

Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1(8437), 1106-1107.

Baron-Cohen S., Wheelwright S.J., Skinner R., Martin J., and Clubley E. (2001) The Autism-Spectrum Quotient (Aq): Evidence of Asperger's Syndrome/High Functioning Autism, Males and Females, Scientists and Mathematicians. *J Autism Dev Disord*. 31:5-17.

Barton B., North K. (2004) Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. (46):553–63.

Bassell G.J., Warren S.T. (2008) Fragile X syndrome: loss of local mRNA regulation alters synaptic development and function. *Neuron*. 60(2):201–14.

Baumgardner T.L., Reiss A.L., Freund L.S., and Abrams M.T. (1995) Specification of the neurobehavioral phenotype in males with fragile X syndrome. *Pediatrics*. 95(5) :744-52.

Bear M.F., Huber K.M., Warren S.T. (2004) The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci* 2004. (27):370–377.

Bell M.V., Hirst M.C., Nakahori Y., MacKinnon R.N., Roche A., Flint T.J., et al. (1991) Physical mapping across the fragile X: hypermethylation and clinical expression of the fragile X syndrome. *Cell*. (64) :861-866.

Berman R.F., Schwartzer J.J., Hunsaker M.R. (2014) Mouse Models of the Fragile X Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS) and the Fragile X Premutation. *Mov Disord Genet Model Second Ed*. doi:10.1016/B978-0-12-405195-9.00039-1.

Berry-Kravis E., Huttenlocher P.R. (1992) Cyclic AMP metabolism in fragile X syndrome. *Ann Neurol*. 31:22–26.

Berry-Kravis E., Hessel D., Coffey S., Hervey C., Schneider A., Yuhas J., et al. (2009) A pilot open label, single dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome. *J Med Genet*. (46):266–271.

Bourgeron T. (2015) From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature Publishing Group*. (16):551–563.

Caux-Dedeystère A., Rambour M., Duhamel A., Derambure P., and Devanne H. (2014) Task-dependent changes of late inhibitory and disinhibitory actions within the primary motor cortex in humans. *Clinical Neurophys*. 125.

Carroll T.J., Riek S. and Carson R.G. (2001) Reliability of the input-output properties of the cortico-spinal pathway obtained from transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Neurosci Methods*. 112:193–202. doi: 10.1016/S0165-0270(01)00468-X

Cash R.F., Ziemann U., Murray K., and Thickbroom G.W. (2010) Late cortical disinhibition in human motor cortex: a triple-pulse transcranial magnetic stimulation study. *J Neurophysiol.* 103:511–8.

Chandler S., Charman T., Baird G., Simonoff E., Loucas T., Meldrum D., and Pickles A., (2007). Validation of the social communication questionnaire in a population cohort of children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of the American Academy of Child et Adolescent Psychiatry.* 46(10): 1324-1332.

Chitayat D., Wyatt PR. (2008) Dépistage du X fragile en obstétrique-gynécologie au Canada. *JOGC.* 216 :842-846.

Chonchaiya W., Schneider A., Hagerman R.J. (2009) Fragile X: a family of disorders. *Adv Pediatr.* (56):165-186.

Chromik LC, Quintin EM, Lepage JF, Hustyi KM, Lightbody AA, Reiss AL. (2019) The Influence of Hyperactivity, Impulsivity, and Attention Problems on Social Functioning in Adolescents and Young Adults With Fragile X Syndrome. *J Atten Disord.* Jan;23(2):181-188. doi: 10.1177/1087054715571739

Claus D., Weis M., Jahnke U., Plewe A., and Brunhölzl C. (1992) Corticospinal conduction studied with magnetic double stimulation in the intact human *Journal of the Neurological Sciences.* (111):180-188.

Colak D., Zanicovic N., Cohen M.S., Rosenwaks Z., Yang W.Y., Gerhardt J., Disney M.D., and Jaffrey S.R. (2014) Promoter-Bound Trinucleotide Repeat mRNA Drives Epigenetic Silencing in Fragile X Syndrome. *HHS Public Access. Physiol Behav.* (176):139–148.

Comery T.A., Harris J.B., Willems P.J., Oostra B.A., Irwin S.A., Weiler I.J., and Greenough W.T. (1997) Abnormal dendritic spines in fragile X knockout mice: Maturation and pruning deficits. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (94):5401–5404.

Corbin F., Bouillon M., Fortin A., Morin S., Rousseau F., and Khandjan E.W. (1997) The fragile X mental retardation protein is associated with poly(A)⁺ mRNA in actively translating polyribosomes. *Hum Mol Genet.* (9):1465-72.

Costa R.M., Federov N.B., Kogan J.H., Murphy G.G., Stern J., Ohno M., Kucherlapati R., Jacks T., and Silva A. (2002) Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Nature.* 10:1038-711.

Crawford et al. (2001) FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review published in *Genetics in medicine* – the most frequently quoted paper on prevalence.

Cristancho P., O'Reardon J.P., Peshek A.D., and Romero R. (2006) Neuromodulation and Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). *Psychiatry* 3(1):30-40.

Cui Y., Costa R.M., Murphy G.G., Elgersma Y., Zhu Y., David H., Parada L.F., Mody I., and Silva A.J. (2009) Neurofibromin regulation of ERK signaling modulates GABA release and learning. *Cells*.135:549–560.

Dahlhaus R. (2018) Of men and mice: modeling the fragile X syndrome. *Front Mol Neurosci*. 11:1–38.

Darnell J.C., Jensen K.B., Jin P., Brown V., Warren S.T., and Darnell R.B. (2001) Fragile X mental retardation protein targets G quartet mRNAs important for neuronal function. *Cell*. (107) 489–499.

Darnell J.C., Van Driesche, S.J., Zhang C., Hung K.Y., Mele A., Fraser C.E., et al. (2011) FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell*. (146):247–261.

Deng P.Y., Carlin D., Oh Y.M., Myrick L.K., Warren S.T., Cavalli V., Vitaly X., and Klyachko A. (2019) Voltage-Independent SK-Channel Dysfunction Causes Neuronal Hyperexcitability in the Hippocampus of Fmr1 Knock-Out Mice. *J Neurosci*.1593-18.

De Vries B.B., van den Ouweland A.M., Mohkamsing S., Duivenvoorden H.J., Mol E., Gelsema K., et al. (1997) Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: An epidemiological and psychological survey. Collaborative fragile X study group. *American Journal of Human Genetic*.61(3): 660-667.

Devito, T.J., Drost, D.J., Neufeld, R.W., Rajakumar, N., Pavlosky, W., Williamson, P., et al. (2007) Evidence for cortical dysfunction in autism: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol. Psychiatry* 61, 465–473.

Dilts C.V., Carey J.C., Kircher J.C., Hoffman R.O., Creel D., Ward K., Clark E., and Leonard C.O. (1996) Children and adolescents with neurofibromatosis 1: A behavioral phenotype. *J Dev Behav Pediatr*. 17(4):229–239.

D’Hulst C., De Geest N., Reeve S.P., Van Dam D., De Deyn P.P., Hassan B.A., and Kooy R.F. (2006) Decreased expression of the GABAA receptor in fragile X syndrome. *Brain Res*. 1121:238–245.

D’Hulst C., Kooy R.F. (2009) Fragile X syndrome: From molecular genetics to therapy. *J Med Genet*. 46:577–584.

D’Hulst C., Heulens I., Van Der Aa N., Goffin K., Koole M., Porke K., Van De Velde M., Rooms L., Van Paesschen W., Van Esch, H., et al. (2015) Positron Emission Tomography (PET) quantification of GABAA receptors in the brain of fragile X patients. *PLoS One*. 10:1–12.

Di Lazzaro, V, Oliviero, A, Meglio, M, et al., (2000) Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology* 111, 794-799.

Di Lazzaro V., Oliviero A., Pilato F., Saturno E., Dileone M., Meglio M., Cioni B., Papacci F., Tonali P.A., and Rothwell J.C. (2004) Comparison of descending volleys evoked by transcranial and epidural motor cortex stimulation in a conscious patient with bulbar pain. *Clinical Neurophysiology*. (115):834-838

Di Lazzaro, V, Oliviero, A, Saturno, E, Dileone, M, Pilato, F, Nar- done, R, et al., (2005a) Effects of lorazepam on short latency afferent inhibition and short latency intracortical inhibition in humans. *J Physiol* 564:661—8.

Di Lazzaro, V, Pilato, F, Dileone, M, Tonali, PA, Ziemann, U, (2005b) Dissociated affects of diazepam and lorazepam on short latency afferent inhibition. *Journal of Physiology* 569 : 315-323

Dyke K., Pépés S.E., Chen C., Kim S., Sigurdsson H.P., Draper A., Husain M., Nachev P., Gowland P.A., Morris P.G., et al. (2017) Comparing GABA-dependent physiological measures of inhibition with proton magnetic resonance spectroscopy measurement of GABA using ultra-high-field MRI. *Neuroimage*. 152:360–370.

Edden RAE., Puts NAJ., Harris AD., Barker PB., Evans CJ. (2011) Gannet: a batch-processing tool for the quantitative analysis of GABA-edited MRS spectra. *J Magn Reson Imag*. 4:1445–1452.

Use the "Insert Citation" button to add citations to this document.

Enticott P.G., Rinehart N.J., Tonge B.J., Bradshaw J.L., and Fitzgerald P.B. (2010) A preliminary transcranial magnetic stimulation study of cortical inhibition and excitability in high-functioning autism and Asperger disorder. *Dev Med Child Neurol*. 52(8):e179–83.

Enticott PG, Kennedy HA, Rinehart NJ, Tonge BJ, Bradshaw JL, Fitzgerald PB. (2013) GABAergic activity in autism spectrum disorders: an investigation of cortical inhibition via transcranial magnetic stimulation. *Neuropharmacology*. 68:202–209.

Epsetin, C.M. (2008) A six-pound battery-powered portable transcranial magnetic stimulator. *Brain Stimul*. 1(2) :128-30.

Ethridge L.E., White S.P., Mosconi M.W., Wang J., Pedapati E.V., Erickson C.A., Byerly M.J., and Sweeney J.A. (2016) Erratum to: Neural synchronization deficits linked to cortical hyper-excitability and auditory hypersensitivity in fragile X syndrome. *Mol Autism* 8:38.

Farrant M., Nusser Z. (2005) Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. *Nat Rev Neurosci*. 6(3):215–229.

Farzan F., Barr MS., Levinson AJ., et al. (2010) Reliability of long-interval cortical inhibition in healthy human subjects: a TMS-EEG study. *J Neurophysiol.* 104(3):1339-1346. doi:10.1152/jn.00279.2010

Fattorini G., Verderio C., Melone M., Giovedì S., Benfenati F., Matteoli M. and Conti F. (2009). VGLUT1 and VGAT are sorted to the same population of synaptic vesicles in subsets of cortical axon terminals. *J Neurochem.* 110:1538–1546.

Firth H.V., Hurst J.A. (2005) Oxford desk reference clinical genetics, *Oxford University Press*, 708 p. (p 324-27).

Fisher RJ., Nakamura Y., Bestmann S., Rothwell JC., and Bostock H. (2002) Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Exp Brain Res* 140: 240–248

Galvez R., Greenough W.T. (2005) Sequence of abnormal dendritic spine development in primary somatosensory cortex of a mouse model of the fragile X mental retardation syndrome. *Am J Med Genet A.* 135:155–160.

Garber K.B., Visootsak J., Warren T.S. (2015) Fragile X syndrome. *HNS Public Access.* 16(6): 666–672.

Garg S., Green J., Leadbitter K., Emsley R., Lehtonen A., Evans D.G., and Huson S.M. (2013) Neurofibromatosis Type 1 and Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics.* (132):1642–e1648.

Garg S., Lehtonen A., Huson A.M., Emsley R., Trump D., Evans D.G., and Green J. (2013) Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 55(2):139-45.

Gatto C.L., Pereira D., Broadie K. (2015) GABAergic circuit dysfunction in the Drosophila Fragile X syndrome model. *Neurobiol Dis.* (65):142–159.

Georgiev M., Mont-Briant S., Simoneau L. (2013) La stimulation magnétique transcrânienne et la stimulation électrique fonctionnelle : des outils émergents au secours des cliniciens. *Mémoire de Maîtrise en Sciences de la réadaptation, UdeM, Faculté de Médecine.*

Gerber F., Galli Carminati G. (2013) The Psychiatric Assessment Schedule for Adult with Developmental Disability (PAS-ADD) Checklist: reliability and validity of French version. *J Intellect Disabil Res.* 57(8):758-765. doi:10.1111/jir.12028

Gioia, G. A., Isquith, P. K., Retzlaff, P. D., & Espy, K. A. (2002). Confirmatory factor analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a clinical sample. *Child Neuro psychology*, 8, 249-257.

Golan H., Talpalar A.E., Schleifstein-Attias D., and Grossman Y. (1996) GABA metabolism controls inhibition efficacy in the mammalian CNS. *Neurosci Lett.* 217: 25–8.

Gruet M., Temesi J., Brisswalter J., Millet G.Y., and Vergès S. (2014) Stimulation magnétique transcrânienne : application à la physiologie de l'exercice. *Science et Sport.* 29(4):173-187.

O'Donnell C., Gonçalves J.T., Portera-Cailliau C., and Sejnowski T.J. (2017) Beyond excitation/inhibition imbalance in multidimensional models of neural circuit changes in brain disorders. *Elife.* 6.

Hagerman R.J. Amiri K., Cronister A. (1991) Fragile X checklist. *American Journal of Medical Genetics.* 38(2-3): 283-287.

Hagerman R.J., Staley L.W., O'Conner R., Lugenbeel K., Nelson D., McLean S.D., et al. (1996) Learning-disabled males with a fragile X CGG expansion in the upper premutation size range. *Pediatrics.* 97(1):122-126.

Hagerman F.J., Hagerman P.J. (2002) The fragile X premutation: into the phenotypic fold. *Curr Opin Genet Dev.* (12):278-283.

Hagerman R. (2011) Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins – Syndrome de l'X fragile. *Orpha.net.* consulté le 11 septembre 2019.

Hagerman R., Hagerman P. (2013) Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Lancet Neurol.* (12)786–798 10.

Hall S.S., Lightbody A.A., Hirt M., Rezvani A., and Reiss A.L. (2010) Autism in fragile X syndrome: a category mistake? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 49: 921-933.

Hanajima R., Ugawa Y., Terao Y., Sakai K., Furubayashi T., Machii K., and Kanazawa I. (1998) Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *The Journal of Physiology.* 509:607-618.

Harrison, PL. & Oakland, T. (2003) Adaptive Behavior Assessment System – Second Edition, San Antonio, TX. *The Psychological Corporation.*

Hegarty, J.P., Gu, M., Spielman, D.M., Cleveland, S.C., Hallmayer, J.F., Lazzeroni, L.C., et al. (2017) A proton MR spectroscopy study of the thalamus in twins with autism spectrum disorder. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 81, 153–160.

Hermesen AM., Haag A., Duddek C., Balkenhol K., Bugiel H., Bauer S., Mylius V., Menzler K. and Rosenow F. (2016) Test–retest reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. *J Neurol Sc.* 362:209–216.

Hernandez R.N., Feinberg R.L., Vaurio R., Passanante N.M., Thompson R.E., and Kaufmann W.E. (2009) Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome: A Longitudinal Evaluation. *Am J Med Genet.* 10.1002/32848.

History and Prevalence of Fragile X Syndrome. (1991)

Hogrefe. (2014) SCQ : Questionnaire de communication sociale pour le dépistage des troubles du spectre autistique. consulté le octobre 2019

Huber K.M., Gallagher S.M., Warren S.T., and Bear M.F. (2002) Altered synaptic plasticity in a mouse model of fragile X mental retardation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99:7746–7750.

Huijbregts S., Jahja R., De Sonnevile L., de Breij S., and Swaab-Barneveld H. (2010) Social information processing in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* (52):620–625.

Huijbregts S.C., de Sonnevile L.M. (2011) Does cognitive impairment explain behavioral and social problems of children with neurofibromatosis type 1. *Behav Genet.* (41):430–436.

Hyman S.L., Shores A., North K.N. (2005) The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology.* 65:1037–1044.

Hyman S.L., Arthur S.E., North K.N. (2006) Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol.* 48: 973–7.

Ilić T.V., Meintzschel F., Cleff U., Ruge D., Kessler K.R., and Ziemann U. (2002) Short interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol* 545:153–167.

Inghilleri M., Berardelli A., Cruccu G., and Manfredi M. (1993) Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol.* 466:521—34.

Insel T.R., Cuthbert B.N. (2015) Medicine. Brain disorders? Precisely. *Science* 348:499–500.

Ifrim M.F., Williams K.R., Bassell G.J. (2015) Single-molecule imaging of PSD-95 mRNA translation in dendrites and its dysregulation in a mouse model of fragile X syndrome. *J Neurosci.* 35:7116–7130.

Irwin S.A., Patel B., Idupulapati M., Harris J.B., Crisostomo R.A., Larsen B.P., Kooy F., Willem, P.J., Cras P., Kozlowski P.B., Swain R.A., Weiler I.J., and Greenough W.T. (2001) Abnormal dendritic spine characteristics in the temporal and visual cortices of patients with fragile-X syndrome: A quantitative examination. *Am J Med Genet.* (98):161–167.

- Johnson N.S., Saal H.M., Lovell A.M., and Schorry E.K. (1999) Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type 1: evidence and proposed interventions. *J Pediatr*. 134: 767–72.
- Jung NH, Janzarik WG, Delvendahl I, Munchau A, Biscaldi M, Mainberger F, Mall V. (2013) Impaired induction of long-term potentiation-like plasticity in patients with high-functioning autism and Asperger syndrome. *Developmental Medical Child and Neurology*. 55(1):83–89.
- Kang, J. Y., Chadchankar, J., Vien, T. N., Mighdoll, M. I., Hyde, T. M., Mather, R. J., ... Moss, S. J. (2017) Deficits in the activity of presynaptic-aminobutyric acid type B receptors contribute to altered neuronal excitability in fragile X syndrome. *Journal of Biological Chemistry*, 292(16), 6621-6632. doi:10.1074/jbc.M116.772541
- Kao D.I., Aldridge G.M., Weile I.J., and Greenough W.T. (2010) Altered mRNA transport, docking, and protein translation in neurons lacking fragile X mental retardation protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107:15601– 15606.
- Kaufmann W.E., Moser H. (2000) Dendritic Anomalies in Disorders Associated with Mental Retardation, *Cerebral Cortex*. Volume 10, Issue 10, October 2000, Pages 981–991.
- Kayl A.E., Moore B.D. (2000) Behavioural phenotype of neurofibromatosis type 1. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. (6):117–124.
- Kemlin C., Moulton E., Leder S., Houot M., Meunier S., Rosso C., and Lamy JC. (2019) Redundancy among parameters describing the input-output relation of motor evoked potentials in healthy subjects and stroke patients. *Front Neurol*. 10:1–8.
- Kerwin LJ., Keller CJ., Wu W., Narayan M., Etkin A. (2018) Test-retest reliability of transcranial magnetic stimulation EEG evoked potentials. *Brain Stimul Basic, Transl Clin Res Neuromodulation*. 11:536–544.
- Khandjian E.W., Fortin A., et al. (1995) A heterogeneous set of FMR1 proteins is widely distributed in mouse tissues and is modulated in cell culture. *Hum Mol Genet*. 4(5):783-789.
- Khandjian E.W., et al. (2004) Biochemical evidence for the association of fragile X mental retardation protein with brain polyribosomal ribonucleoparticles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101, 13357-13362.
- Kidd S.A., Lachiewicz A., Barbouth D., Blitz R.K., Delahunty C., McBrien D., Visootsak J., and Berry-Kravis E. (2014) Fragile X syndrome: A review of associated medical problems. *Pediatrics*. 134:995–1005.
- Kimiskidis V.K., Papagiannopoulos S., Sotirakoglou K., Kaziz D.A., and Mills K.R. (2005) Silent period to transcranial magnetic stimulation: construction and properties of stimulus-response curves in healthy volunteer. *Experimental Brain Research*. 163 :21-31.

- Knoth IS, Lippé S (2012) Event-related potential alterations in fragile X syndrome.
- Kubas, B., Kulak, W., Sobaniec, W., Tarasow, E., Lebkowska, U., Walecki, J. (2012) Metabolite alterations in autistic children: a 1H MR spectroscopy study. *Adv. Med. Sci.* 57, 152–156.
- Kujirai T., Caramia M.D., Rothwell J.C., Day B.L., Thompson P.D., Ferbert A., Wroe S., Asselman P., and Marsden C.D. (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of Physiology* 471:501-519.
- Kim S.W., Cho K.J. (2014) Activity-dependent alterations in the sensitivity to BDNF-TrkB signaling may promote excessive dendritic arborization and spinogenesis in fragile X syndrome in order to compensate for compromised postsynaptic activity. *Med Hypotheses*. 83:429–435.
- Kolehmainen K., Karant Y. (1994) Modeling Methylation and IQ scores in Fragile X Females and Mosaic Males. *American Journal of Medical Genetics*. (51):328-38.
- Kovács T., Bánsági B., Kelemen O. et al. (2014) Neuregulin 1-Induced AKT and ERK Phosphorylation in Patients with Fragile X Syndrome (FXS) and Intellectual Disability Associated with Obstetric Complications. *J Mol Neurosci*. 54:119
- Lafont R. (2019) Méthodes physiques de séparation et d'analyse et méthodes de dosage des biomolécules. *Bio Media*. consulté le 11 septembre 2019.
- Lefaucheur JP., Menard-Lefaucheur I., Goujon C., Keravel Y., Nguyen JP. (2011) Predictive value of rTMS in the identification of responders to epidural motor cortex stimulation therapy for pain. *J Pain* 12:1102–1111
- Lessard M., Chouiali A., Drouin R., Sébire G., and Corbin F. (2012) Quantitative measurement of FMRP in blood platelets as a new screening test for fragile X syndrome. *Clinical Genetics*. 82:472-477.
- Levitt P., Campbell D.B. (2009) Review series: The genetic and neurobiologic compass points toward common signaling dysfunctions in autism spectrum disorders. *J Clin Invest*. 119:747–754.
- Lokanga R.A., Zhao X.N., Entezam A., and Usdin K. (2014) X inactivation plays a major role in the gender bias in somatic expansion in a mouse model of the fragile X-related disorders: Implications for the mechanism of repeat expansion. *Hum Mol Genet*. 23:4985–4994.
- Maes B., Fryns J.P., Ghesquiere P., and Borghgraef M. (2000) Phenotypic checklist to screen for fragile X syndrome in people with mental retardation. *Mental Retardation*. 38(3): 207-215.

Jacquemont S., Curie A., des Portes V., Torrioli M.G., Berry-Kravis E., Hagerman, R.J., et al. (2011) Epigenetic modification of the FMR1 gene in fragile X syndrome is associated with differential response to the mGluR5 antagonist AFQ056. *Sci Transl Med.* 3, 64ra61.

Jung N.H., Janzarik W.G., Delvendahl I., Münchau A., Biscaldi M., Mainberger F., et al. (2013a) Impaired induction of long-term potentiation-like plasticity in patients with high-functioning autism and Asperger syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 55:83–89.

Mahone EM., Cirino PT., Cutting LE., Cerrone PM., Hagelthorn KM., Hiemenz JR., Singer HS. and Denckla MB. (2002) Validity of the behavior rating inventory of executive function in children with ADHD and/or Tourette syndrome. *Arch Clin Neuropsychol.* 17:643–662.

Mainberger F, Jung NH, Zenker M, Wahlländer U, Freudenberg L, Langer S, Berweck S, Winkler T, Straube A, Heinen F, et al. (2013) Lovastatin improves impaired synaptic plasticity and phasic alertness in patients with neurofibromatosis type 1. *BMC Neurol.* 13:1–12

Malcolm MP., Triggs WJ., Light KE., Shechtman O., Khandekar G. and Gonzalez Rothi LJ. (2006) Reliability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representations. *Clin Neurophysiol.* 117:1037–46. doi: 10.1016/j.clinph.2006.02.005

Mandel J.L., Biancalana V. (2004) Fragile X mental retardation syndrome: From pathogenesis to diagnostic issues. Growth Hormone et IGF Research: Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF. *Research Society*, 14 Snppl A, S158-65.

Martin S., Wolters P., Baldwin A., Gillespie A., Dombi E., Walker K., and Wide-mann B. (2012) Social-emotional functioning of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: Relationships with cognitive, disease, and environmental variables. *J Pediatr Psychol.* 37(7):713–724.

Mathews GC. & Diamond JS. (2003) Neuronal Glutamate Uptake Contributes to GABA Synthesis and Inhibitory Synaptic Strength.

Mautner V.F., Kluwe L., Thakker S.D., and Lemark R.A. (2002) Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 44:164–170.

Mazzocco M.M., Ross J.L. (2007) Neurogenetic Developmental Disorders: Variation of Manifestation in Childhood. Cambridge, MA, *MIT Press*, 507 p.(p77).

Merenstein S.A., Sobesky W.E., Taylor A.K., Riddle J.E., Tran H.X., and Hagerman R.J. (1996) Molecular-clinical correlations in males with an expanded FMR1 mutation. *Am. J. Med. Genet.* (64):388-394.

McDonnell M.N., Orekhov Y., Ziemann U. (2006) The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 173:86—93.

Morin-Parent F. (2017) Les effets de Minocycline et de Lovastatine en traitement combiné sur la neurophysiologie des individus atteints du syndrome du X fragile. (Mémoire de maîtrise inédit). Université de Sherbrooke.

Morin-Parent, F., Champigny, C., Lacroix, A., Corbin, F. et Lepage, J. F. (2019) Hyperexcitability and impaired intracortical inhibition in patients with fragile-X syndrome. *Translational Psychiatry*, 9(1).

National Institutes of Health Consensus Development Conference. (1988) Neurofibromatosis conference statement. *Arch Neurol.* (45):575–8.

Nolin S.L., Glicksman A., Ding X., Ersalesi N., Brown W.T., Sherman S.L., et al. (2011) Fragile X analysis of 1112 prenatal samples from 1991 to 2010. *Prenat. Diagn.* (31):925–931.

Noll R.B., Reiter-Purtill J., Moore B.D., Schorry E.K., Lovell A.M., Vannatta K., and Gerhardt, C.A. (2007) Social, emotional, and behavioral functioning of children with NF-1. *Am J Med Genet A.* (19):2261–2273.

North K.N., Hyman S.L., Barton B. (2002) Cognitive deficits in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol.* (17): 605–12.

Oberman L, Ifert-Miller F, Najib U, Bashir S, Woollacott I, Gonzalez-Heydrich J, Pascual-Leone A. (2010) Transcranial magnetic stimulation provides means to assess cortical plasticity and excitability in humans with fragile x syndrome and autism spectrum disorder. *Frontiers Synaptic Neuroscience.* 2:26.

Olmos-Serrano JL., Paluszkiwicz S.M. et al. (2010) Defective GABAergic neurotransmission and pharmacological rescue of neuronal hyperexcitability in the amygdala in a mouse model of fragile X syndrome. *J Neurosci.* 30(29):9929-9938.

Paribello C, et al. (2010) Open-label add-on treatment trial of minocycline in fragile X syndrome. *BMC Neurol.* 10 : 91.

Payne J.M., Hyman S.L., Shores E.A., and North K.N. (2011) Assessment of executive function and attention in children with neurofibromatosis type 1: relationships between cognitive measures and real-world behavior. *Child Neuropsychol.* (17): 313– 29.

Plasschaert E., Descheemaeker M.J., Van Eylen L., Noens I., Steyaert J., and Legius E. (2015) Prevalence of Autism Spectrum Disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* (168):72–80.

- Portnov A. (2018) Spectroscopie par résonance magnétique. *Portail ILive*. consulté le 15 septembre 2019.
- Rae C.D. (2014) A guide to the metabolic pathways and function of metabolites observed in human brain ¹H magnetic resonance spectra. *Neurochem Res.* 39 (1), 1–36.
- Rajaratnam A., Shergill J., Salcedo-Arellano M., Saldarriaga W., Duan X., and Hagerman R. (2017) Fragile X syndrome and fragile X-associated disorders. *F1000Research*, 6.
- Ramamoorthi K., Fropf R., Belfort G.M., Fitzmaurice H.L., McKinney R.M., Neve R.L., Otto T., and Lin Y. (2011) Npas4 regulates a transcriptional program in CA3 required for contextual memory formation. *Science*. 334, 1669–1675.
- Richards C., Jones C., Groves L., Moss J., and Oliver C. (2015) Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2:909–916.
- Richter J.D., Bassel G.J., Klann E. (2015) Dysregulation and restoration of translational homeostasis in fragile X syndrome. *HHS Public Access*. 16(10): 595–605.
- Rinehart N.J., Cornish K.M., Tonge B.J. (2010) Gender differences in neurodevelopmental disorders: Autism and Fragile X Syndrome. *Gender Diff Neurodevelop Dis*. 211-226.
- Rojahn J., Schroeder SR., Mayo-Ortega L., Oyama-Ganiko R., LeBlanc J., Marquis J. & Berke E. (2013) Validity and Reliability of the Behavior Problems Inventory, the Aberrant Behavior Checklist, and the Repetitive Behavior Scale- Revised among Infants and Toddlers at Risk for Developmental Disabilities: A Multi-Method Assessment Approach. *Res Dev Disabil*. 34(5): doi:10.1016/j.ridd.2013.02.024.
- Root DH., Mejias-Aponte C., Zhang S., Wang H., Hoffman AF., Lupica CR, and Morales M (2014) Single rodent mesohabenular axons release glutamate and GABA. doi:10.1038/nn.3823.
- Rossini P.M., Berardelli A., Deuschl, et al. (1999) Applications of magnetic cortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 52(Suppl), 171-185.
- Roshan, L, Paradiso, GO, Chen, R, (2003) Two phases of short-interval intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 151, 330–337.
- Saba G., Schürhoff F., Loboyer M. (2008) Chapitre 12 – La stimulation magnétique transcrânienne dans la dépression et la schizophrénie, dans Salvatore Campanella et al. Psychopathologie et neurosciences, De Boeck Supérieur « Neurosciences et cognition », p.279-99.

Saisanen L., Pirinen E., Teitti S., Kononen M., Julkune P., Maatta S., et al. (2008) Factors influencing cortical silent period: optimized stimulus location, intensity and muscle contraction. *J Neurosci Methods*. 169:231—8.

Santoro M.R., Bray S.M., Warren S.T. (2012) Molecular Mechanisms of Fragile X Syndrome: A Twenty-Year Perspective. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 7:219–245.

Sansone S.M., Widaman K.F., Hall S.S., Reiss A.L., Lightbody A., Kaufmann W.E., Berry-Kravis E., Lachiewicz A., Brown E.C., and Hessel D. (2013) Psychometric Study of the Aberrant Behavior Checklist in Fragile X Syndrome and Implications for Targeted Treatment. *J Autism Dev Disord*. 42(7):1377-1392.

Saldarriaga W., Tassone F., Gonzalez-Teshima L.Y., Forero-Forero J.V., Ayala-Zapata S., and Hagerman R. (2014) Fragile X syndrome. *Colomb Med*. (45):190–198.

Shabel S.J., Proulx C.D., Piriz J., Malinow R. (2014) GABA/glutamate co-release controls habenula output and is modified by antidepressant treatment. *Science* (80-). 345:1494–1498

Sheikh S.N., Martin D.L. (1998) Elevation of brain GABA levels with vigabatrin (gamma-vinylGABA) differentially affects GAD65 and GAD67 expression in various regions of rat brain. *J Neurosci Res*. 52:736–41.

Shilyansky C., Lee Y.S., Silva A.J. (2010b) Molecular and cellular mechanisms of learning disabilities: a focus on NF-1. *Annu. Rev. Neurosci*. 33, 221e243.

Siebner H.R., Dressnandt J., Auer C., and Conrad B. (1998) Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve*. 21:1209–12

Stagg C.J., Bachtiar V., Johansen-Berg H. (2011b) What are we measuring with GABA magnetic resonance spectroscopy? *Commun Integr Biol*. 4:573–575.

Stagg C.J. (2014) Magnetic resonance spectroscopy as a tool to study the role of GABA in motor-cortical plasticity. *Neuroimage*. 86, 19–27.

Tassone F., Hagerman R. (2012) Modeling Fragile X Syndrome. *NIH Public Acces*. 54: 297–335.

Tassone F. (2016) Advanced technologies for the molecular diagnosis of fragile X syndrome. *Expert Rev Mol Diagn*. 15(11):1465–1473.

Terao Y., Ugawa Y. (2002) Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol* 19:322-43.

Theoret H., Halligan E., Kobayashi M., Fregni F., Tager-Flusberg H., Pascual-Leone A. (2005) Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder. *Curr Biol*. 15:R84–R85.

- Thut G., Nietzel A., Brandt S.A., Pascual-Leone A. (2006) Alpha-ban electroencephalographic activity over occipital cortex indexes visuospatial attention bias and predicts visual target detection. *J. Neurosci.* 13. (26):9494-502.
- Thut G., Veniero D., Romei V., Miniussi C., Schyns P., Gross J. (2011) Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures. *Curr. Biol.* 21 : 1176–1185.
- Toft Hugger A.K., Lundbye C.J., Banke T.G. (2016) Dysregulated NMDA-receptor signaling inhibits long-term depression in a mouse model of fragile X syndrome. *J Neurosci.* (36):9817–9827.
- Tremblay S., Beaulé V., Proulx S., Beaumont L. De., Marja M., Doyon J., Pascual-leone A., Lassonde M., and Théoret H. (2013) Relationship between transcranial magnetic stimulation measures of intracortical inhibition and spectroscopy measures of GABA and glutamate 2 glutamine.
- Van der Molen MJW, Van der Molen MW (2013) Reduced alpha and exaggerated theta power during the resting-state EEG in fragile X syndrome. *Biol Psychol.* 92:216–219.
- Vincent S., Heitz D., Petit C., Kretz C., Oberle I. and Mandel J. L. (1991) Abnormal pattern detected in fragile-X patients by pulsed-field gel electrophoresis. *Nature.* (349):674-676.
- Verkerk A.J., Pieretti M., Sutcliffe J.S., Fu Y.H., Kuhl A., Pizzuti A., et al. (1991) Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell.* (65):905-914.
- Valls-Sole J., Pascual-Leone A., Wassermann E.M., and Hallett M. (1992) Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* (85):355—64.
- Violante I.R., Ribeiro M.J., Edden R.A., et al. (2013) GABA Deficit in the Visual Cortex of Patients with Neurofibromatosis Type 1: Genotype-Phenotype Correlations and Functional Impact. *Brain.* 136 (Pt 3), 918–925.
- Volle C.B., Delaney S. (2013) AGG/CCT interruptions affect nucleosome formation and positioning of healthy-length CGG/CCG triplet repeats. *BMC Biochem.* (14):14–16.
- Volkmar F. R., Paul R., Rogers S. J., and Pelphrey K. A. (Eds.). (2014) Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Assessment, Interventions, and Policy (4 ed.). Hoboken, NJ: John Wiley et Sons.
- Wahlstrom-Helgren, S. et Klyachko, V. A. (2015) GABAB receptor-mediated feed-forward circuit dysfunction in the mouse model of fragile X syndrome. *Journal of Physiology,* 593(22), 5009-5024. doi:10.1113/JP271190

Walsh K.S., Vélez J.I., Kardel P.G., Imas D.M., Muenke M., Packer R.J., Castellanos F.X., and Acosta M.T. (2013) Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* (55):131–138.

Wassermann EM. (1998) Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 108:1–16.

Wassermann E., Epstein C. & Ziemann U. (2008). The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation (Oxford Library of Psychology) (1re éd.). Oxford University Press.

Werhahn K., Kunesch E., Noachtar S., Benecke R., Classen J. (1999) Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol.* (517):591-597.

Willemsen R., Anar B., De Diego Otero Y., de Vries B.B., Hilhorst-Hofstee Y., Smits A., van Looveren E., Willems PJ., Galjaard H., and Oostra B.A. (1999) Noninvasive test for fragile X syndrome, using hair root analysis. *Am J human genetics.* (65):98-103.

Wolkenstein P. (2006) La Neurofibromatose 1. *Orpha.net.* consultée le 11 septembre 2019.

Yu S., Pritchard M., Kermer E., Lynch M., Nancarrow J., Baker E., et al. (1991) Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science.* (252):1179-1181.

Ziemann U., Lönnecker S., Steinhoff B.J., and Paulus W. (1996) The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res.* (109):127–135.

Ziemann U., Chen R., Cohen L.G., and Hallett M. (1998a) Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology.* 51, 1320-1324.

Zupan B., Toth M. (2008) Inactivation of the maternal fragile X gene results in sensitization of GABAB receptor function in the offspring. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 327 (3), 820–826.

6. ANNEXE 1

Protocole SMT

Sujet numéro :

Date :

Main dominante :

Intensité

rMT : _____ **CS** (70% of rMT): _____ **TS** (125% of rMT/1mV) : _____

TS X 15 : intensité : _____

(max 15) X of each :

1. SICI 2ms (CS-TS ; 2ms) : _____

2. ICF (CS-TS ; 10ms) : _____

3. SICF (TS-CS ; 3ms) *: _____

4. LICI (TS-TS ; 100ms) : _____

5. SICI 4ms (CS-TS ; 4ms) : _____

6. ICF (CS-TS : 15) : _____

7. LICF (TS-TS ; 220ms) : _____

8. CSP (120% X5 ; 20% of max force) : _____

I/O Curve (X5 par intensité ; rMT) :

100% : _____ 110% : _____ 120% : _____ 130% : _____ 140% : _____ 150% :